

Acta

OTO-LARYNGOLOGICA

VOL. 63 JANUARY-JUNE 1967 FASC. 1-6

EDITOR: PAUL FRENCKNER STOCKHOLM

CONSILIUM EDITORIIUM:

DANIA: H. C. ANDERSEN H. K. KRISTENSEN N. RISKER

FENNIA: O. H. MEURMAN T. PALVA U. SIIRALA

NORVEGIA: T. LEECAARD O. OPHEIM E. STEEN

SUECIA: P. DIAMANT G. A. HAMBERGER G. HERBERTS

L. HOLMGREN H. J. KOCH A. SJÖBERG

Almqvist & Wiksells

BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG

UPPSALA 1967

Ahlvin, R. C. See Carr Ch. D. Ahlvin, R. C. and Senturia, B. H.	
Aho, J. See Jauhainen, T. Allas, Y. and Aho, J.	
Allas, Y. See Jauhainen, T. Allas, Y. and Aho, J.	
Altmann Fr. See Solfer N. Altmann, Fr. Endahl, G. L. and Holdsworth, C. E.	
Ang, O. See Ozek, O., Egilmex, S., Ang, O. and Savas, I.	
Arslan M. Ultrasonic selective hypophysectomy in Cushing's disease acromegaly and diabetic retinopathy	252
Arx, S. v. See Pfaltz, C. R. und Arx, S. v.	
Babić, I. See Gulić B., Krajin, Z., Milojević, B., Bank, V. Konić-Carnešević, V. et Babić, I.	
Bank, V. See Gulić B., Krajin, Z., Milojević, B., Bank, V. Konić-Carnešević, V. et Babić, I.	
Bemol, P. See Grimaud, R. Gilgenkrantz, S. et Bemol, P.	
Berglund, B., Salmivalli, A. and Grönroos, J. A. The role of respiratory syncytial virus in otitis media in children	445
Blackley B., Friedmann I. and Wright, L. Herpes zoster auris associated with facial nerve palsy and auditory nerve symptoms	533
Blegrvad B. and Terkildsen K. Contralateral masking and the aisi-test in normal listeners	557
Borghesan, E. On the function of the spiral prominence	161
Brandt U. and Fluor E. Postural perception and eye displacements during the variation of force field along the mid-frontal plan	49
Brandt, U. and Fluor E. Postural perceptions and eye displacements produced by a resultant vector acting in the medial sagittal plane of the head.	
Part I	489
Brandt U. and Fluor E. Postural perceptions and eye displacements produced by resultant vector acting in the median sagittal plane of the head. Part II	564
Brumetti, F. Hahn R., Voena G., Schindler O. et Ferrero F. Modifications des stimulations acoustiques complètes enregistrées par le PMG	149
Bryden, M. P. An evaluation of some models of laterality effects in dichotic listening	595
Burgat, M. See Plakoux, P. et Burgat M.	
Cambrella, G. Physiologie du complexe hypothalamo-hypophysaire à propos des hormones et du "stress"	245
Carr Ch. D. Ahlvin, R. C. and Senturia, B. H. Middle ear ossicles	1
Costa, A. C. and Smith, S. Y. Body position and the intensity of caloric nystagmus	515
Collard, M. See Greiner G. F. Collard M., Conraux, C., Picart, P. et Rohmer F.	
Collard, M. See Greiner G. F. Conraux, C., Collard, M. et Picart, P.	
Conraux, C. See Greiner G. F. Collard, M., Conraux, C., Picart, P. et Rohmer F.	
Conraux, C. See Greiner G. F. Conraux, C., Collard, M. et Picart, P.	
Cortelina, G.: See Rossi, G., Cortelina, G. and Robecchi, M. O.	
Dix, M. R. Film Peep-show audiometry	
Egilmex, S.: See Ozek, O., Egilmex, S., Ang, O. and Savas, I.	175
Endahl, G. L. See Solfer N. Altmann, Fr. Endahl, G. L. and Holdsworth, C. E.	

Falbe-Hansen J	On glycogen in the cochlear duct of foetuses and young of albino rats	340
Femeniè B	See Gužić B Femeniè B., Lakić J., Rilex N und Končić-Carnelutti V	
Ferrero F	See Brunetti F Hahn R., Voenn G Schindler O et Ferrero F	
Fluur E.	See Brandt U and Fluor E.	
Fluur E.	See Brandt, U and Fluor E.	
Fluur E.	See Brandt, U and Fluor E.	
Föllin J	Ingelstedt, S Nordström, I and Runderantz H Posture and an acathesia during oesophago-gastroscopy	17
Frenzel H	Die Geschwindigkeit der Irinürphase des optokinetischen Nyctagmus	222
Friedmann I	See Blackley B., Friedmann I and Wright I	
Gilgenkrantz S	See Grimaud R Gilgenkrantz, S et Bemol I	
Greiner G F., Collard M Conraux C., Picart P et Rolimer F	Recherche de potentiels évoqués d'origine vestibulaire chez l'homme	320
Greiner G F., Conraux C., Collard M et Picart P	Enregistrement de la réponse vestibulaire par utilisation d'un amplificateur à courant continu	183
Grimaud R Gilgenkrantz, S et Bemol P	Anomalies morphologiques des chromosomes de la 10e paire et appareil auditif	144
Grohmann R und Minnigerode B	Gesamtamplitude und Frequenz als Bewertungsgrößen des experimentellen Nyctagmus	551
Grönroos J A	See Berglund B., Salmivalli A and Grönroos J A	
Gužić B Femeniè, B Lakić, J., Rilex, N und Končić-Carnelutti V	Die Veränderungen an der Respirations-schleimhaut der Ratten beim experimentellen Hyperthyreoidismus	268
Gužić B Kraljina Z Milojević B Bauk V., Končić Carnelutti V et Babić I	Influence du chlorent sur les voies respiratoires supérieures	280
Gužić, B Kraljina Z and Subotić, R	The results of surgical treatment of the cancer of the larynx (1955-60)	391
Gussen R	Clostridium Intersosseal as a manifestation of bone resorption	411
Haguenauer J P	See Mounier Kuhn I et Haguenauer J I	
Hahn R	See Brunetti F Hahn R Voenn G Schindler O et Ferrero F	
Hallén O Hamberger A and Jarlstedt J	Effect of localized cerebellar lesions on the succinoxidase activity of Deiter's giant cells in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy	87
Hamasaki Y	See Sakai S and Hamasaki Y	
Hamberger A	See Hallén O., Hamberger A and Jarlstedt J	
Hilding D A	See Kikuchi, K and Hilding, D A	
Hinchcliffe R	Validity of measures of calorific test response	69
Hinchcliffe R	Headache and Menière's disease	381
Holdsworth C. E	See Solfer N., Altmann Fr., Endahl C L and Holdsworth C. E.	
Hood J D	Observations upon the neurological mechanisms of optokinetic nyctagmus with especial reference to the contribution of peripheral vision	68
Huizinga E.	40 years Collegium O R L A S	102
Huizinga E.	On the changes of the lumen of the bronchi during respiration and cough	273
Ingelstedt S	See Föllin J., Ingelstedt S., Nordström L. and Runderantz H	
Jarlstedt, J	See Hallén O Hamberger A and Jarlstedt J	
Jauhainen T., Allas, Y and Aho J	Subjective scale of electric taste	402
Jaxbi B	An unusual case of adenocarcinoma of the nose	65
Jørgensen M Balslev	See Kristensen H K. and Jørgensen M Balslev	
Kantola M	See Meurman O H Kantola M and Puhakka H	

Kikuchi, K. and Hilding, D. A. The spiral vessel and stria vascularis in shaker 1 mice. Electron microscopic and histochemical observations	393
Kimura, R. S. See Lim, D. J. Paparella, M. M. and Kimura, R. S.	
Kitahara, M. Effect of the otolith system on nystagmus	579
Kitzing, P. and Sorenson, B. Shape and shift of the laryngeal ventricle during phonation	479
Klockhoff, I. and Lindblom, U. Menière's disease and hydrochlorothiazide (dichloride®)—a critical analysis of symptoms and therapeutic effects	347
Koburg, E. See Meyer zum Göttenberge, A. and Koburg, E.	
Končič-Carnelutti, V. See Gušić, B., Ferenčič, B., Lakić, J., Rile, V. and Končič-Carnelutti, V.	
Končič-Carnelutti, V. See Gušić, B., Krajinac, Z., Milojević, B., Bank, V., Končič-Carnelutti, V. et Babić, I.	
Krajinac, Z. See Gušić, B., Krajinac, Z., Milojević, B., Bank, V., Končič-Carnelutti, V. et Babić, I.	
Krajinac, Z. See Gušić, B., Krajinac, Z. and Sabotić, R.	
Kristensen, H. K. and Jørgensen, M. Balaker. Irradiation and ossclerosis	114
Krmpotić, J. Quelle est la vraie signification de la zone érythrose rétro-tympanique?	172
Lafon, J. C. See Mounier, Kuhn, P. et Lafon, J. C.	
Lakić, J. See Gušić, B., Ferenčič, B., Lakić, J., Rile, V. and Končič-Carnelutti, V.	
Leskiewicz, A. Erősfendrakalk manoeuvre in otological practice	238
Lim, D. J., Paparella, M. M., and Kimura, R. S. Ultrastructure of the Eustachian tube and middle ear mucosa in the guinea pig	423
Lindblom, U. See Klockhoff, I. and Lindblom, U.	
Lindsay, J. R. Viral labyrinthitis-histopathologic characteristics	138
Mehra, Y. N. and Moudgil, B. Das. Evaluation of Ewald's second law. An electro-nystagmographic study	33
Menzel-Klinger, W. On the drainage of the normal frontal sinus of man	178
Neuman, O. H., Kantola, M. and Puhakka, H. X-ray crystallographic studies of otosclerotic bone	110
Meyer zum Göttenberge, A. and Koburg, E. Die Tonsille als lymphoerythrares Organ	229
Milojević, B. See Gušić, B., Krajinac, Z., Milojević, B., Bank, V., Končič-Carnelutti, V. et Babić, I.	
Münzinger, B. See Grohmann, R. and Münzinger, B.	
Morgano, A. Statistics in otology	304
Moudgil, B. Das. See Mehra, Y. N. and Moudgil, B. Das.	
Mounier-Kuhn, P. Allocution prononcée le 29 août 1966 à l'occasion de la réunion du Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amelittiae Sacrum	95
Mounier-Kuhn, P. et Huguenaux, J. P. Variations de l'activité cholinérgique dans les cellules ciliées de l'organe de Corti après exposition à des sons de fréquence basse ou élevée	297
Mounier-Kuhn, P. et Lafon, J. C. Etude des limites de la perception des phonèmes	311
Nordström, L. See Folin, J., Ingelstedt, S., Nordström, L. and Rundcrantz, H.	
Palva, T. and Raunio, V. Disc electrophoretic studies of human perilymph and endolymph	128
Paparella, M. M. See Lim, D. J., Paparella, M. M. and Kimura, R. S.	
Petrovic, A. See Štamboglj, G. E. and Petrovic, A.	
Pfalz, C. R. u. d. Arx, S. v. Zur Wirkung wiederholter thermischer und rotatorischer Reize auf das normale vestibuläre Endorgan	191
Placoux, P. et Bergeat, M. Etude expérimentale du nystagmus vestibulaire à la suite d'agressions cinétiques	216

Picart P See Creiner C F., Collard M., Conraux C., Picart P et Rohmer F	
Picart P See Creiner G F., Conraux C., Collard M et Picart P	
Pradžić M and Weber K. The quantitative measurements of mucus in the upper respiratory tract	264
Preecchitelli A. Détermination de la fonction de la grosseur à l'activation de l'otosclérose	121
Puhakka H See Meurman O H., Kantola M and Puhakka, H	
Radziwiński A and Szendzikowski S. Clinical and histopathological investigations of the results of laryngectomy modified by polyester coating of the oesophageal wall	377
Rasmussen P E. Middle ear and maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia	7
Raunio V See Ialva T and Raunio V	
Rica, V See Guille B, Femenlé, B., Lakić, J., Rica, V and Končić-Carnelutti V	
Robecchi M C See Rossi C., Cortesina G and Robecchi M G	
Rohmer F See Creiner G F., Collard M., Conraux, C., Picart P et Rohmer F	
Rosenkint A See Toa, M and Rosenkint A	
Rossi C Cortesina C and Robecchi M G. Cerebellifugal fibres to the cochlear nuclei and superior olivary complex	166
Runderantz H See Follis J., Ingelstedt S., Nordström L. and Runderantz, H	
Sakai S and Hamasaki Y. Proposal for the classification of carcinoma of the paranasal sinuses	42
Salmivalli A See Berglund B., Salmivalli A and Grönroos J A	
Sarnat B C and Wexler M R. Rabbit snout growth after resection of central linear segments of nasal septal cartilage	467
Savas I See Özek Ö, Işılmez S, Ang, Ö and Savas, I	
Schindler O See Brunetti F, Hahn R Voena C., Schindler O et Ferrero I	
Schulthess, C V. Aspects histopathologiques de synostose des osselets dans l'otite	153
Sedláček K. L'impédance acoustique des prothèses de l'oreille moyenne	90
Senturia B H See Carr Ch D, Ahlvin R C. and Senturia B H	
Shambaugh C E. and Ietrovic A. The possible value of sodium fluoride for inactivation of the otosclerotic bone lesion	331
Smith S. V See Costa, A C. and Smith S V	
Solfer V Altmann Fr., Lindahl C L. and Holdsworth C. E. Biochemical studies of otosclerotic enzymes and protein in malleus and incus	587
Sonesson B. See Kitzing I and Sonesson B	
Stange C. "Periphere und corticale akustische Reizantworten unter der Wirkung von N-benzol sulfonyl N-isopropyl urea"	366
Subotić R See Čulić B, Kraljina Z. and Subotić R	
Szendzikowski S. See Radziwiński A and Szendzikowski S	
Szpunar J. Laryngeal papillomatosis	74
Terkildsen K See Blegvad B and Terkildsen K	
Toa M and Rosenkint A. Laryngeal complications of percutaneous cerebral angiography	3
Weber K. Iračić M and Weber K	
Wexler M R See Sarnat B C and Wexler M R	
Voena C See Brunetti F., Hahn R Voena C., Schindler O et Ferrero F	
Voldrich L. Morphology and function of the epithelium of the limbus spiralis cochleae	503
Wright I See Blackley B., Friedmann I and Wright I	
Özek Ö, Işılmez S, Ang, Ö and Savas, I. A bacteriologic study of chronic tonsillitis	453

INDEX ACTORUM

Vol. 63

Adenocarcinoma of the nose An unusual case of	63
Akustische Reizantworten, Periphere und corticale unter der Wirkung von "N-benzol-sulfonyl N isopropyl urea	360
Anomalies morphologiques des chromosomes de la 16e paire et appareil auditif	144
Audiometry Peep-show Film	175
Bronchi, On the changes of the lumen of the during respiration and cough	273
Caloric test response Validity of measures of	69
Cerebral angiography Laryngeal complication of percutaneous	33
Cochleae Morphology and function of the epithellum of the limbus spiralis	503
Cochlear duct of foetuses and young of albino rats, On glycogen in the	346
Cochlear nuclei and superior olivary complex, Cerebellifugal fibres to the Collegium O R L A S., Allocution prononcée le 29 août 1965 à l'occasion de la réunion du	160
Collegium O R L A S., 40 years	93
Corti, Variation de l'activité cholinestérasiq ue dans les cellules ciliées de l'organe de après e position à des sons de fréquence basse ou élevée	102
Deiter's giant cells in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy Effect of localized cerebellar lesion on the succi oxidase activity of	297
Dichotic listening, An evaluation of some model of laterality effects in	87
Eustachia tube, Ultrastructure of the, and middle ear mucosa in the guinea pig	595
Ewald' second law Evaluation of An electronystagmographic study	425
Globuli Interosseal as manifestation of bone resorption	33
Herpes zoster auris associated with facial nerve palsy and auditory nerve symptoms	411
Hypothalamo-hypophyseaire à propos des hormones et du stress" Physio- logie du complexe	533
Jendrassik's, Ernö manoeuvre in otological practice	245
Labyrinthitis-histopathologie characteristics, Viral	238
Laryngeal papillomatosis	133
Laryngectomy modified by polyester coating of the oesophageal wall, Clini- cal and histopathological investigations of the results of	74
Larynx, The results of surgical treatment of the cancer of the	377
Masking, Contralateral, and the silt-test in normal listeners	391
Memoriam, in F G Ormerod	557
Menière's disease and hydrochlorothiazide (dichlotride®) a critical analysis of symptoms and therapeutic effects	423
Mentière disease, Headache and	347
Middle ear effusions	384
Mucosa The quantitative measurements of in the upper respiratory tract	1
Nasal septal cartilage Rabbit snout growth after resection of central linear segments of	264
Nystagmus, Body position and the intensity of calori	467
Nystagmus, Die Geschwindigkeit der Primärphase des opt kineatischen	516
Nystagmus, Effect of the silt system on	222
Nystagmus, Gesamtamplitude und Frequenz als Bewertungsgrößen des ex- perimentellen	579
	551

Nystagmus, Observations upon the neurological mechanism of optokinetic, with especial reference to the contribution of peripheral vision	708
Nystagmus vestibulaire Etude expérimentale du à la suite d'agressions cinétiques	216
Oesophago-gastroscopy Posture and anaesthesia during	17
Ossicles dans l'otite Aspects histopathologiques de synostose des	153
Otitis media in children, The role of respiratory syncytial virus in	443
Otosclérose Détermination de la fonction de la grosseur à l'activation de l	11
Otosclerosis enzymes and protein in malleus and incus Biochemical studies of	587
Otosclerosis, Irradiation and	114
Otosclerotic bone lesion The possible value of sodium fluoride for inactivation of the	331
Otosclerotic bone X-ray crystallographic studies of	110
Perilymph and endolymph Disc electrophoretic studies of human	128
Phonation Shape and shift of the laryngeal ventricle during	479
Phonèmes Etude des limites de la perception des	311
Postural perceptions and eye displacement during the variation of a force field acting in the mid frontal plane	49
Postural perceptions and eye displacements produced by a resultant vector acting in the medial sagittal plane of the head Part I	489
Postural perceptions and eye displacements produced by a resultant vector acting in the median sagittal plane of the head Part II	501
Prothèses de l'oreille moyenne L'impédance acoustique des	290
Respirationschleimhaut, Die Veränderungen an der Ratten beim experimentellen Hyperthyreoidismus	208
Sinus, Middle ear and maxillary during nitrous oxide anaesthesia	7
Sinus of man On the drainage of the normal frontal	178
Sinuses, Proposal for the classification of carcinoma of the paranasal	42
Spiral prominence On the function of the	161
Statistics in otology	304
Stimulations acoustiques complexes, Modifications des, enregistrés par le PMC	149
Stria vascularis in shaker 1 mice The spiral vessel and—Electron microscopic and histochemical observations	395
Taste Subjective scale of electric	467
Tonsille als lymphozytäre Organ Die	229
Tonsillitis, A bacteriologic study of chronic	455
Ultrasonic selective hypophysectomy in Cushing's disease acromegaly and diabetic retinopathy	252
Vestibulaire chez l'homme Recherche de potentiels évoqués d'origine	370
Vestibulaire Enregistrement de la réponse par utilisation d'un amplificateur à courant continu	182
Vestibuläre Endorgan Zur Wirkung wiederholter thermischer und rotatorischer Reize auf das normale	191
Voies respiratoires supérieures, L'influence du climat sur les	280
Zone cribreuse retroméatique? Quelle est la vraie signification de la	1

MIDDLE EAR EFFUSIONS

Further Studies on Experimentally Produced Pathologic Changes in the Dog Bulla

COL. D. CARR, R. C. ABLYIN and B. H. SENTURIA
St. Louis Mo. U.S.A.

*From the Departments of Otolaryngology and Pathology Washington University
School of Medicine St. Louis*

As over 60% of the long-term dog ears, in which cauterization of the nasopharyngeal eustachian tube orifice was performed, had mucus secreting glands in the lamina propria of the middle ear and bulla and as these were not found in the control ears, the findings were not likely coincidental. In this study and those reported earlier it has been shown that following cautery of the nasopharyngeal orifice of the eustachian tube islands of epithelium are buried in the granulation tissue found in the mucoperiosteum of the tympanum and bulla. Late in this experimental disease thickening of the mucoperiosteum persists and glands appear and persist in the fibrotic lamina propria of the middle ear and bulla. Focal hyperplasia of the epithelium was striking in two of the animals one year following the trauma.

In an earlier report by Senturia *et al* (1962) a systematic study was made of the histopathologic changes produced in the dog eustachian tube tympanum and bulla at intervals ranging from 24 hours to 185 days following cauterization of the nasopharyngeal orifice of the eustachian tube. It was demonstrated that the major morphologic changes which occurred were not in the epithelium but rather were found in the lamina propria of the tympanic and bullar mucoperiosteum. Marked thickening of the lamina propria with the production of granulation tissue maturing to fibrosis was apparent in the early specimens. New bone production in the walls of the tympanum and bulla occurred as early as 14 days after the cauterization. After 35 days following the cautery no osteoblastic activity was noted in any of the ears. Secretory glands containing goblet cells appeared deep in the lamina propria of the bulla in one ear 185 days following the cautery. These findings made it desirable to study the evolution of this experimental disease over a longer period of time.

Therefore 13 ears (eight dogs) were subjected to eustachian tube

This study was performed under Grant NB-00969, National Institute of Neurological Disorders and Blindness, National Institutes of Health, U.S. Public Health Service



Fig. 1. Section of bulla six months after cauterization of eustachian tube orifice. There is dense fibrous thickening of the mucoperitoneum with prominent vessels (A). Downward extension of the surface epithelium (B) represents mucoperitoneal fold (arrow). Prominent cement lines (C) suggest bone proliferation in the past.

cauterization using techniques described previously by Senturia *et al* (1962). Four dogs (5 ears) were allowed to survive for six months post cauterization, two dogs (4 ears) for nine months and two dogs (4 ears) for 12 months. Three uncauterized ears in three dogs served as controls. At the designated intervals the animals were sacrificed and each temporal bone with attached eustachian tube and contiguous nasopharynx was removed and placed in 20% formalin solution.

Since it had been noted previously by Senturia *et al* (1962) that middle ear effusions were not found late in the course of the experimentally produced disease, it was decided to avoid the factor of aspiration of the middle ears of these long term dogs. After decalcification the temporal bones were cut in half along the long axis of the eustachian tube and multiple paraffin sections 6-8 microns thick were cut in the horizontal plane. Routine hematoxylin and eosin, Verhoeff's connective tissue stain, alcian blue and Meyer's nuclear fast red stains were used.

RESULTS

Six months post-cauterization (5 ears). All the ears were diseased. The lamina propria of the bulla was thickened and simple glands containing goblet



FIG. 2. High power view of small gland (A) in thickened mucoperiosteum of the bulla 4 months after cauterization of eustachian tube orifice.

cell and lined with columnar epithelium were noted in all five ears (Figs. 1-2). In four ears the glands were found in the mucoperiosteum of the middle ear and in one they were found in the bulla. Evidence of active bone growth was not seen but a dark-staining cement line present in several ears suggested that newly formed bone in the bulla had condensed and matured to form a dense thick bony lining of the chamber (Fig. 1). The epithelial lining of the eustachian tubes was normal.

Nine months post-cautery (4 ears). In one ear there was fibrosis of the lamina propria of the middle ear with very prominent lymphatics and dilated vascular channels (Fig. 3). Well developed glands were present in the lamina propria of this ear. Three of the ears were histologically normal.

Twelve months post-cautery (4 ears). In three ears small glands were present in the thickened mucoperiosteum of the middle ear. In two ears patches of very hyperplastic appearing epithelium (as in some mucocoeles of the appendix) were seen in the tympanum (Fig. 4) well removed from



Fig 1 Section of bulla at month after cauterization of eustachian tube orifice. There is dense fibrous thickening of the mucoperiosteum with prominent vessels (A). Downward extension of the surface epithelium (B) are present producing gland (arrow). Prominent cement lines (C) suggests bone proliferation in the plate.

cauterization using techniques described previously by Senturia *et al* (1962). Four dogs (5 ears) were allowed to survive for six months post cauterization, two dogs (4 ears) for nine months and two dogs (4 ears) for 12 months. Three uncauterized ears in three dogs served as controls. At the designated intervals, the animals were sacrificed and each temporal bone with attached eustachian tube and contiguous nasopharynx was removed and placed in 20% formalin solution.

Since it had been noted previously by Senturia *et al* (1962) that middle ear effusions were not found late in the course of the experimentally produced disease, it was decided to avoid the factor of aspiration of the middle ears of these long term dogs. After decalcification the temporal bones were cut in half along the long axis of the eustachian tube and multiple paraffin sections 6-8 microns thick were cut in the horizontal plane. Routine hematoxylin and eosin, Verhoeff's connective tissue alcian blue and Meyer's nuclearmagenta stains were used.

RESULTS

Six months post-cauterization (5 ears). All the ears were diseased. The lamina propria of the bulla was thickened and simple glands containing goblet

the tympanic orifice of the eustachian tube. The remaining ear was normal except that in one there was focal squamous metaplasia of the epithelium of the eustachian tube. This is thought to be a normal variant and has been previously noted by us (Senturia *et al* 1962).

Controls (3 ears). No histological abnormalities were noted in any of the control ears.

COMMENTS

The fact that over 60% of the long term dog ears in which cauterization of the nasopharyngeal eustachian tube orifice was performed and none of the control ears showed simple or complex mucus secreting glands in the lamina propria of the middle ear or bulla suggests strongly that these findings are not coincidental. In this study and those reported earlier by us, following cautery to the nasopharyngeal orifice of the eustachian tube the mucoperiosteum of the middle ear and bulla was found to be thickened and dilated lymphatics were present. As the disease progressed islands of epithelium were buried in the granulation tissue. During the healing stages, simple and complex mucus secreting glands appeared in the fibrotic lamina propria of the middle ear and bulla and were present through the duration of the study. Thus the theories of Beck (1914) and Singer (1932) who at the turn of the century first suggested that the membrane lining the middle ear under certain conditions may acquire the ability to secrete mucus appear to be substantiated.

Although osteoblastic activity was not evident in these long-term dogs, there was frequently encountered bone growth which appeared to accompany the inflammatory process as a dark-staining cement line that suggested mature new bone. This may be significant as a contributing factor in otosclerotic-like conduction deafness.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Tatsache, daß über 60% der langfristigen Hundeohren, in denen eine Ätzung der von Nasopharyngitis befallenen Mündung der Eustachischen Röhre durchgeführt wurde, schilddrüsenähnliche Drüsen der Lamina propria des Mittelohres und der Bulla zeigten und daß diese nicht in den Kontrollohren gefunden wurden, läßt es als höchstwahrscheinlich erscheinen, daß diese Befunde auf eine Ursache beruhen. In dieser sowohl wie in bereits erläuterten Untersuchungen ist gezeigt worden, daß nach Ätzung der von Nasopharyngitis befallenen Mündung der Eustachischen Röhre Inseln von Epithelzellen in dem Granulationsgewebe erborgten, d. h. das im Mucoperiosteum von Trommelfell und Bulla gefunden wird. Während der Heilstadien hält die Hyperplasie des Mucoperiosteums, und einfache und komplexe Drüsen erscheinen im Bindegewebe der Lamina propria des Mittelohres und der Bulla.



FIG 3 Dilated and prominent vascular spaces (4) in mucoperiosteum of the middle ear of a dog nine months after cauterization of the nasopharyngeal eustachian tube orifice



FIG 4 Hyperplastic mucous-secreting columnar epithelium (4) with a papillary configuration in the middle ear 12 months after cauterization of the eustachian tube orifice

MIDDLE EAR AND MAXILLARY SINUS DURING NITROUS OXIDE ANESTHESIA

P. E. RASMUSSEN
Aarhus Denmark

From the Department of *Ot laryngology* (Head Prof H. C. Andersen)
University of Aarhus

The solubility of nitrous oxide in blood is 30 times that of nitrogen. Nitrous oxide will invade a closed air filled cavity in the body 30 times faster than the enclosed nitrogen. If the same partial pressure will escape resulting in a pressure increase before equilibrium is established. In the middle ear an initial pressure increase ranging from 2-10 cm H₂O per minute has been demonstrated in several subjects during nitrous oxide anesthesia (50% of nitrous oxide in pure oxygen). Measurements of the flow of air from the maxillary sinus showed that 2-47 cm³ of air emanated during the first 30 minutes. Analyses of this air showed a steadily increasing concentration of nitrous oxide.

It has previously been reported (Thomsen, Terkildsen & Arnfred, 1965) that the employment of nitrous oxide anesthesia causes a rise of the static pressure in the middle ear.

In the present paper a series of experiments are described in which this effect has been studied.

The investigation consists of three parts:

- I. Effect of nitrous oxide anesthesia upon the middle ear pressure.
- II. Effect of nitrous oxide anesthesia upon the closed maxillary sinus.
- III. Gas analyses of the air of the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia.

METHODS

Assessment of middle ear pressure may be performed by various procedures. Of these the impedance method and v. Dishoeck's pneumophone method (1938) seem to be most practical for clinical use. The pneumophone test is subjective and thus cannot be performed on patients in general anesthesia. Thomsen (1965) has stated that measurement of the acoustic impedance of the ear may be used for middle ear pressure determination. By varying the air pressure in the external ear canal, he demonstrated that the acoustic impedance of the eardrum was minimal

REFERENCES

- BACK, K. 1914: Über Mittelohrveränderungen nach experimenteller Läsion der knorpeligen Tube. *Arch. Deutsch. Otol. Ges.* 28/29: 69.
- SENTURIA, B. H., CARR, C. D. and AHLVIN, R. C., 1962: Middle ear effusions: pathological changes of the mucoperiosteum in the experimental animal. *Ann. Otol.* 71: 632.
- SENTURIA, B. H., CARR, C. D. and ROSENBLUTH, H., 1962: Middle ear effusions: produced experimentally in dogs. III. Further studies concerning the pathogenesis of the effusions. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 54: 383.
- SIXER, L., 1932: Über entzündliche Erkrankungen des Mittelohres und der pneumatischen Hörräume des Schläfenbeines. *Z. Hals- u. Ohrenheilk.* 32: 130.

Dept. of Otolaryngology & Pathology
Washington University School of Medicine
St. Louis 10, U.S.A.

Received March 17 1966

MIDDLE EAR AND MAXILLARY SINUS DURING NITROUS OXIDE ANESTHESIA

P. E. RASMUSSEN
Aarhus Denmark

*From the Department of Otolaryngology (Head Prof H. C. Andersen)
University of Aarhus*

The solubility of nitrous oxide in blood is 35 times that of nitrogen. Nitrous oxide will invade a closed air-filled cavity in the body 30 times faster than the enclosed nitrogen of the same partial pressure will escape, resulting in a pressure increase before equilibrium is established. In the middle ear an initial pressure increase ranging from 2-10 cm H₂O per minute has been demonstrated in several subjects during nitrous oxide anesthesia (50% of nitrous oxide in pure oxygen). Measurements of the flow of air from the maxillary sinus showed that 2-4.7 cm³ of air emanated during the first 30 minutes. Analyses of this air showed a steadily increasing concentration of nitrous oxide.

It has previously been reported (Thomsen, Terkildsen & Arnfred 1965) that the employment of nitrous oxide anesthesia causes a rise of the static pressure in the middle ear.

In the present paper a series of experiments are described in which this effect has been studied.

The investigations consist of three parts:

- I Effect of nitrous oxide anesthesia upon the middle ear pressure.
- II Effect of nitrous oxide anesthesia upon the closed maxillary sinus.
- III Gas analyses of the air of the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia.

METHODS

A measurement of middle ear pressure may be performed by various procedures. Of these the impedance method and v. Dishoeck's pneumophone method (1938) seem to be most practical for clinical use. The pneumophone test is subjective and thus cannot be performed on patients in general anesthesia. Thomsen (1955) has stated that measurement of the acoustic impedance of the ear may be used for middle ear pressure determination. By varying the air pressure in the external ear canal, he found that the acoustic impedance of the eardrum was minimal

REFERENCES

- BECK, K., 1914 Über Mittelohrveränderungen nach experimenteller Läsion der knorpeligen Tube *Verh. Deutsch. Otol. Ges.* 28/29 69.
- SENTURIA, B. H., CARR, C. B. and AHLVIN, R. C., 1962 Middle ear effusions: pathologic changes of the mucoperiosteum in the experimental animal *Ann. Otol.* 71 632.
- SENTURIA, B. H., CARR, C. B. and ROSENBLUT, R., 1962 Middle ear effusions: produced experimentally in dogs. III Further studies concerning the pathogenesis of the effusions *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 55 333.
- SINGER, L., 1932 Über entzündliche Erkrankungen des Mittelohres und der pneumatischen Hölräume des Schläfenbeines. *Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.* 32 130.

Depts. of Otolaryngology & Pathology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Mo. U.S.A.

Received March 17 1966



FIG. 1. Antral trochar inserted in the maxillary sinus connected to capillary tube containing a droplet. Vaseline gauze has been placed under the middle turbinate to obtain an airtight system. The manometer has been pulled for leak testing.

rubber. A clamp was placed on the rubber near the glass tube in order to minimize the inner surface of the rubber tube. In this way a helium bubble was confined in the tube and the samples might then be inserted by perforation of the rubber tube with a hypodermic needle. The air escaping from the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia could then be stored in the air bubble and carried to the gas analyzer.

PROCEDURES

About half an hour before the anesthesia a premedication of intramuscularly injected pethidine (50 mg) and atropine (0.5 mg) was given. While lying on a couch the patient received Leopental® (300–500 mg) by slow intravenous injection followed immediately by suxamethonium chloride (50 mg). With this procedure the patient fell into a relaxed sleep and was intubated in order to seal the upper respiratory pathways from the anesthetic gases. After the intubation, the anesthesia was continued by one of the combinations mentioned below. The patient was able to breathe himself but he was always assisted by the anesthetist.

Patients beyond the range of 10–60 years have been avoided because the special anesthetic procedure entails an increased risk for these subjects.

For investigation of the influence of nitrous oxide upon the middle ear pressure the three following combinations of anesthetics have been applied: (a) oxygen + nitrous oxide (50%) + halothane (0.5–2%), (b) oxygen + Leopental® + halothane (1–2%) and (c) oxygen + Leopental®

This document is copyrighted by the American College of Physicians and Surgeons or one of its allied publishers. This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly.

when the pressure was equal on both sides of the drum. Using an electro-acoustic impedance set up Terkildsen & Thomsen (1959) demonstrated the clinical value of this method. In the present study an acoustic impedance set up based upon a cross-coupling principle (Neergaard Rasmussen & Jepsen 1965) has been used. The apparatus, which is very sensitive and stable, is connected to the subject's ear by means of a plastic tube and an ear insert. The insert consists of a steel tube with a collar of closed pore rubber sponge which ensures an airtight connection to the ear canal. A tone generated by the apparatus is partially reflected by the eardrum and this reflected signal is displayed on an oscilloscope. The static pressure in the external ear canal is changed to about $+40$ cm H_2O and the resulting oscilloscope signal is cancelled. The pressure is then slowly decreased to a value of -40 cm H_2O . When the off balance signal is maximal in amplitude the middle ear pressure is equivalent to that in the external ear canal.

Normally the maxillary sinus is open. Before pressure changes may be measured here it is therefore necessary to close this space in some way. To complicate matters the ostium of the maxillary sinus is so situated that it is very difficult to insert a tube and simultaneously seal the opening. Although it was possible to seal the opening of the maxillary sinus with vaseline gauze and create another opening with a trochar under the inferior turbinate this procedure provided an effective seal against a pressure of only 8–15 cm H_2O in the maxillary sinus. Because some preliminary measurements had shown that the pressure increase in the maxillary sinus during nitrous oxide anaesthesia soon exceeds this range it was clear that regular pressure measurements were not suitable for this purpose. Therefore determinations of "the volume increment of the maxillary sinus" have been preferred. A large needle usually used for antral puncture was inserted in the maxillary sinus and connected to an 80 cm capillary which had an internal cross-sectional area of 2 mm. When the air in the maxillary sinus expanded the droplet moved and the volume increase was calculated. The open end of the capillary was regularly connected to a manometer to ensure that there was no leak in the system at moderate pressure.

Gas analyses of the maxillary sinus air during nitrous oxide anaesthesia requires some precautions because nitrous oxide is very volatile. It is highly soluble in most liquids and to some degree penetrates solid e.g. rubber tubes. Due to this a special technique has been developed. In the gas analyzer (Beckman GC-2A Gas Chromatograph) helium is used as a supporting gas. This means that pure helium gas is not registered by the analyzer. Glass tubes of a length of about 25 cm with a cross-sectional area of 2 mm were each provided with a 3 cm rubber tube in one end. The tube was washed with helium and a droplet of a saturated solution of sodium chloride in which nitrous oxide is slightly soluble was drawn up to about 1 cm in front of the connection between glass and

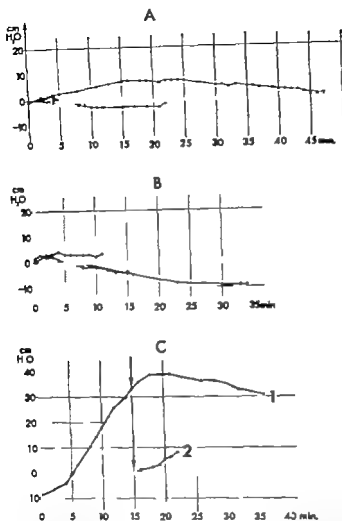


FIG. 3 A, Pressure in the middle ear during anesthesia of three subjects. The anesthetic gas consisted of halothane 0.5–2 per cent in oxygen. B, Pressure in the middle ear during intra-ear anesthesia of three subjects who inspired pure oxygen. C, Middle ear pressure in two subjects. No. 1 was anesthetized by nitrous oxide and halothane which was at the time substituted by intra-ear anesthesia, while in No. 2 the reversed procedure has been applied.

to occur at different middle ear pressures. Furthermore with regard to the assessment of these pressures the large pressure variations in the ear canal cause a volume displacement of the eardrum which may alter the middle ear pressure by at least a few cm H₂O. In other words, if there is a pressure in the middle ear of e.g., +20 cm H₂O the eardrum normally will bulge outwards, but when measuring the pressure by the impedance method the pressure in the external ear canal must be increased until the eardrum is in its normal position. Thus we have reduced the middle ear

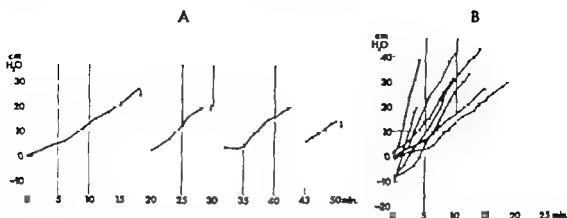


FIG. 2 A Pressure in a middle ear during nitrous oxide anesthesia. B Initial pressure increases in the middle ear during nitrous oxide anesthesia in eight subjects

In the study of the maxillary sinus, the inspired gas contained about 50% nitrous oxide 50% oxygen and 0.5–1.5% halothane. Immediately after the intubation a vaseline gauze strip was inserted under the middle turbinate to close the ostium of the maxillary sinus. The puncture needle was pressed through the antral wall under the inferior turbinate and connected to the capillary tube. The anesthetic gases were then applied and the position of the droplet was noted at small time intervals. When the droplet had reached the end of the capillary the tube was disconnected from the antral needle for some seconds while the droplet was returned to the other end. After this, the tube and needle were reconnected and the measurement resumed.

Collection of air from the maxillary sinus was performed by use of several capillary tubes. Not less than two analyses were normally made for each gas sample.

RESULTS

In 14 patients aged 11–57 middle ear pressure was measured in one ear during anesthesia. They had no history of otitis media, the eardrums were normal and the audiograms showed normal hearing. Most of the patients were sent for operation due to chronic or recurrent infection of the tonsils.

Group A consisted of eight patients who received anesthetics containing 50% nitrous oxide. Most of the subjects were anesthetized for an operation of short duration, but one of them was followed over a period of more than 50 minutes. Fig. 2 A shows how the middle ear pressure increased for some minutes followed by a sudden drop in the pressure. This drop might be explained by a passive opening of the eustachian tube. After this, the middle ear pressure increased again and was followed by another drop and so on. The passive opening of the eustachian tube seems

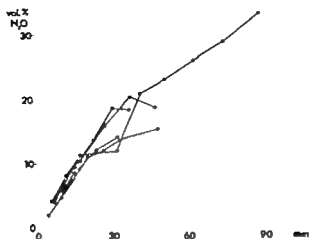


FIG. 5. Concentration of Nitrous Oxide in air emanated from the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia in three subjects.

In five subjects aged 13–17 the content of nitrous oxide in air from normal maxillary sinus was assessed.

In all the patients the escaped air from the maxillary sinus contained an increasing amount of nitrous oxide during anesthesia (Fig. 5). Only one patient was followed for more than 50 minutes. After one and a half hours of anesthesia the maxillary sinus in this case contained nitrous oxide in a concentration of about 33%.

COMMENTS

The total gas pressure in venous blood is approximately 54 mm Hg below atmospheric pressure. This is mainly due to the different dissociation properties of carbon dioxide and oxygen in blood, i.e. the fall in oxygen pressure from arterial to venous blood is only to a small extent compensated by the increase in carbon oxide tension. In an enclosed air-filled cavity with collapsible walls, the pressure is of the same magnitude as atmospheric pressure. Hence the gases will leave the cavity because of the lower gas pressure in the surrounding tissue.

If the walls are not collapsible gas diffusion will take place until equality for the partial pressure of each gas between cavity and surrounding tissue is attained (Pflüger 1963) i.e. at about -54 mm Hg (-70 cm H₂O) in the cavity when normal atmospheric air is inspired. Fig. 6 shows what will happen if the content of oxygen in inspired air is increased. At 50 and 100% oxygen equilibration will be obtained at a cavity pressure of about -325 and -830 cm H₂O respectively. Due to the low diffusion rate of nitrogen the equilibration is slowly established (Jones, 1901). The

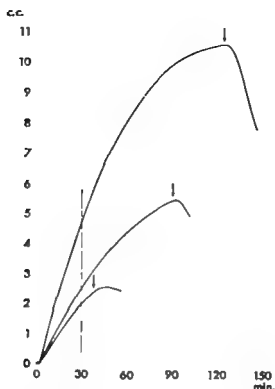


FIG 4 The volume of air emanating from the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia in three subjects.

volume and concomitantly increased the middle ear pressure a little which results in a pressure assessment a little higher than +20 cm H₂O Fig 2 B shows the first pressure increase curve of the eight subjects A large gradient variation may be seen ranging from about 2–10 cm H₂O per minute

In group B the anesthetic gas consisted of halothane (0.5–2%) in oxygen The results on three subjects (Fig 3 A) showed very small pressure changes in different directions

A similar result has been obtained in group C, where the subjects inspired pure oxygen being anesthetized by intravenously injected barbiturates (Fig 3 B) The two curves in Fig 3 C illustrate the middle ear pressure in two subjects in which nitrous oxide anesthesia was abruptly discontinued and substituted by intravenous anesthesia in one and vice versa in the other

The volume increase of the maxillary sinus has been studied in three subjects aged 28–45 Two of these underwent surgery for otosclerosis and one for mastoiditis None of them had symptoms of sinusitis The results are shown in Fig 4 In each case the anesthesia was continued for some minutes after the interruption of nitrous oxide (indicated by arrows) A volume decrease occurred very quickly after this interruption especially if the nitrous oxide anesthesia had lasted some time

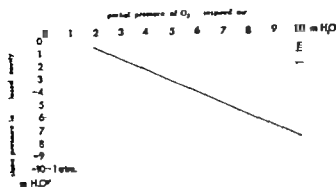


FIG. 6. The middle ear pressure (mm H_2O relative to atmospheric pressure) in closed cavity in equilibrium with the venous blood as a function of the partial pressure of the inspired air.

authors also investigated the pressure changes under nitrous oxide anesthesia. The pressure increase amounted to 40–7 mm Hg for the first 10 minutes. The inspired air consisted in all experiments of about 75% nitrous oxide in oxygen.

Thomsen, Terkildsen & Arnfred (1965) followed variations of middle ear pressure during inhalation anesthesia. The pressure increase was due to nitrous oxide, but they were unable to explain definitely why the changes showed much lesser values than those stated by Saidman and Eger.

All subjects mentioned in the present paper receiving nitrous oxide anesthesia showed increasing middle ear pressure. Considerably individual variations have been demonstrated: the increases ranging from 2–10 cm H_2O per minute i.e. of the same magnitude as found in pneumoencephalography by Saidman & Eger (1965). The amount of air escaping from the maxillary sinus has been measured in three subjects: 2.0, 2.5 and 4.7 cm³ escaped during the first 30 minutes.

When the supply of nitrous oxide in oxygen is interrupted and the patient respire pure oxygen the "volume decrease" of the maxillary sinus mainly depends upon the partial pressure of nitrous oxide in the cavity. A high partial pressure is obtained during a prolonged nitrous oxide anesthesia.

Gas analysis of the animal air during inhalation of 50% nitrous oxide in oxygen resulted in values of mainly the same size as obtained from the bowel (Eger & Saidman, 1965). This is likely due to a coincidence because the difference in vascularization of gas pockets may cause highly different values.

In the clinic the effect of nitrous oxide may very often be observed, mainly in ear operations. A bulging eardrum and difficulties in replacing the eardrum on closing a perforation are frequently due to the anesthetic

artificially closed maxillary sinus and the middle ear are not collapsible cavities. In patients with persistent occlusion of the eustachian tube pressure as low as -70 cm H_2O should be expected. However we do not find pressure of this magnitude probably due to diffusion of gas through the eardrum.

Nitrogen is an inactive gas and may be substituted by another inactive gas (e.g. nitrous oxide) without influence on the finally resulting pressure in a not collapsible cavity in the body. Before equilibration has been obtained the cavity pressure however depends greatly on the diffusion rate of the substituting gas compared with that of nitrogen. The diffusion rate (DR) of a gas depends on the pressure gradient (PG) the cross sectional area (CA) the solubility (S) the distance (D) and the molecular weight (MW)

$$DR = k \frac{PG \cdot CA \cdot S}{D \sqrt{MW}}$$

The ratio of diffusion rate of nitrous oxide to that of nitrogen may be calculated as follows:

$$\frac{DR_{N_2O}}{DR_N} = \frac{S_{N_2O} \sqrt{MW}}{S_N \sqrt{MW_{N_2O}}} = \frac{0.43 \sqrt{28}}{0.012 \sqrt{44}} = 20.7$$

This means that if nitrogen is completely substituted by nitrous oxide in the inspired air the pressure gradients of the two gases will be numerically equal and nitrous oxide will enter the cavity about 30 times faster than nitrogen will escape.

In the experiments described above the concentration of nitrous oxide in the inspired air was only 50% compared with 79% nitrogen in normal air. This means that the pressure gradient of nitrous oxide is smaller than that of nitrogen so that nitrous oxide invades the cavity only about 19 times faster than nitrogen escapes initially. The small rise in venous oxygen tension during 50% nitrous oxide anesthesia is of negligible importance for the pressure in question.

Differences in the rate of pressure changes in the middle ear might also be influenced by other physiological and anatomical factors, thus (a) the middle ear volume in proportion to the inner surface (b) the vascularization of the mucosa of the middle ear and (c) the gas permeability of the eardrum.

Eger & Saldman (1905) and Saldman & Eger (1905) investigated the volume and pressure changes in gas-filled spaces under nitrous oxide anesthesia. In isolated segments of various portions of the bowel (stomach, ileum and colon) in dogs they were able to demonstrate a volume increase of 75–100% in two hours. At this time the nitrous oxide concentration in the bowel only amounted to 55% of the end-tidal concentration. Air insufflated in the pleural space gave similar results, but the same values were reached in much shorter time, 10 minutes instead of 2 hours. The

POSTURE AND ANAESTHESIA DURING OESOPHAGO-GASTROSCOPY

J. FOLIN, S. INGELSTEDT, L. NORDSTRÖM and H. RYDGRANT
Land, Sweden

*From the Department of Roentgendiagnosics (Head Prof O Olsson)
Anaesthesiology (Head E Nilsson M.D.) and Otolaryngology
(Head Prof H Koch) University of Lund*

Oesophagoscopy under anaesthesia with complete muscular relaxation implies several advantages for both the patient and the examiner. The cricopharyngeal muscle no longer offers any severe obstruction, but it may be more difficult to pass the instrument through the lower sphincter of the oesophagus owing to the muscular relaxation which permits the abdominal viscera to push the diaphragm cranially. Roentgenologically it is possible to show that if an anaesthetized patient is tilted from the horizontal position to 45° with the head raised, the oesophagus will straighten out because the abdominal viscera fall caudally by gravity. We feel that a short period in this posture during general anaesthesia involves only a negligible risk. As expected from roentgenographic findings, we have also found that it is clinically easier to pass the instrument through the cardia by this procedure.

The principles of oesophago-gastroscopy elaborated by Chevalier Jackson at the beginning of this century and described in a long series of papers form the basis of most modifications of the method now used in various parts of the world. Until a few years ago it was thus the rule to perform oesophagoscopy under local anaesthesia with the patient horizontal (supine). Before and during this time a number of researchers in Europe tried other methods and found them satisfactory. Killan (1901) and Brünings & Albrecht (1915) thus belong to those who preferred to perform the examination with the patient sitting because this position facilitated the introduction of the instrument into the oesophagus and through the cardia. Starck (1913) found the right lateral position most suitable while Botella (1909) examined his patients in the semi-recumbent position with the trunk tilted 60°.

Mikulicz (1881) was the first to perform oesophagoscopy. In the beginning he did the examination under general anaesthesia with chloroform but after some time he used local anaesthesia because of the severe com-

Received — paper read before the Swedish Otolaryngological Society on November 22, 1966

These difficulties may be overcome if the supply of nitrous oxide is interrupted some minutes before the closing of the middle ear cavity. Provided the subsequent pressure decrease is unwanted (reconstructions of the ossicular chain might be displaced) an effective air flushing of the cavity is recommended.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Löslichkeit von Lachgas im Blut ist 30mal grösser als von Stickstoff. Lachgas dringt 30mal schneller in einen luftgefüllten Raum des Körpers ein als sich der eingeschlossene Stickstoff von gleichem Partialdruck diffundiert. Das Resultat hiervon ist eine Druckzunahme bevor das Gleichgewicht erreicht ist. Im Mittelohr ist eine anfängliche Druckzunahme von 2-10 cm H₂O pro Minute an mehreren Personen während Lachgasanästhesie (50% Lachgas in Sauerstoff) demonstriert worden. Messungen des Luftstroms aus den Kieferhöhlen zeigt dass 2-7 cm³ Luft während der ersten 30 Minuten auströmt. Analysen dieser Luft zeigten eine ständig zunehmende Konzentration von Lachgas.

REFERENCES

- DUNKOWSKA, H. A. E. v. 1933. Das Pneumophon-Ein-Apparat zur Druckbestimmung im Mittelohr. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk.* 144: 53.
- EGGER, E. I. II, and SAIDMAN, L. J. 1965. Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 26: 61.
- JOHAN, G. M. 1961. Pressure changes in the middle ear after altering the composition of retained gas. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 53: 1.
- NEERGAARD, E. B., RASMUSSEN, P. E. and JENSEN, O. 1965. Measurement of acoustic impedance by a new principle cross-coupling. *Int. Audiol.* 4: 20.
- POTTER, J. 1965. *Handbook of Physiology*, vol. 2 (section 3: Respiration) p. 1215. Ed. American Physiological Society, Washington, D.C.
- SAIDMAN, L. J. and EGGER, E. I. II. 1965. Change in cerebrospinal fluid pressure during pneumoencephalography under nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 26: 67.
- TERKILDSEN, H. and THOMSEN, K. A. 1959. The influence of pressure variations on the impedance of the human drum. *J. Laryng.* 73: 409.
- THOMSEN, K. A. 1955. Employment of impedance measurements in otologic and otoneurologic diagnostics. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 43: 159.
- THOMSEN, K. A., TERKILDSEN, H. and ANDERSEN, I. 1965. Middle ear pressure variations during anesthesia. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 82: 609.

*Dept. of Otolaryngology, University of Aarhus
Aarhus Kommunehospital
Aarhus C, Denmark*

Received June 17, 1966



FIG. 1 Frontal view Left Patient horizontal Right Patient tilted.

(Fig. 2) A similar straightening out of the oesophagus was also seen when the patient on a horizontal table was placed on the right side and this straightening out was still more obvious when the table was tilted 45°. All of the roentgenograms were taken with the central ray perpendicular to the thoracic wall. Examination of the films placed on the top of one another revealed the course of the change in the shape of the oesophagus (Fig. 3).

When the German Hussmann (1868) tried to construct an instrument for oesophagoscopy he employed a sword-swallower on whom he tried his different instruments. We employed a circus actress, also a sword-swallower and we carefully observed how she passed the sword through the oesophagus. Roentgenographically it was possible to see how the actress readily passed the sword through the cardia and about 8 cm into the stomach and how she passed it without difficulty through the bend of the oesophagus at the level of the hiatus. The woman reported that she always stood erect when introducing the instrument. She had tried to

plications of the chloroform anaesthesia. It has since been the rule to do oesophagoscopy under topical anaesthesia.

During the last decade considerable modifications have been made in the technique of oesophagoscopy. With the rapid development of anaesthesiology oesophago-gastroscopy has been performed more and more often under general anaesthesia with complete muscular relaxation. This has eliminated the greatest difficulty for the examiner, the forcing of the contracted cricopharyngeal muscle, which Jackson called "the gate of tears". It has also obviated the risk of perforation of the cervical part of the oesophagus and suppressed the frequency of minor mucosal lesions. Oesophagoscopy under general anaesthesia requires much less time and spares the patient the discomfort associated with the examination if performed with the patient awake. But there is still a troublesome obstruction to be overcome before the oesophago-gastroscope can be introduced into the stomach, namely the oesophageal hiatus. The oesophagus deviates to the left and ventrally but it is usually possible to find the hiatus by directing the instrument towards the superior left anterior iliac spine (Jackson & Jackson 1949). But while trying to find the lower orifice of the oesophagus the examiner is sometimes apt to lesion the oesophagus and even with perforation to the mediastinum or the abdominal cavity. Recent statistics have shown that instrumental perforation of the oesophagus occurs most commonly in the lower third of the oesophagus (Elner & Dahlbäck, 1962; Alford, Johnson & Harris, 1963; van Ackeren 1964). In contrast to its effect on the cricopharyngeal sphincter general anaesthesia with full relaxation of the muscles has not eliminated the difficulties encountered in the hiatus but if anything increased them.

Present Investigation

The purpose of the present investigation was mainly to ascertain to what extent the oesophagus is influenced by posture and particularly in intubation anaesthesia with total muscular relaxation. There is reason to assume that when the relaxed patient is recumbent the abdominal viscera may push the diaphragm cranially and thereby displace the lower part of the oesophagus to the left and ventrally. On the other hand if the patient is lying on a plane inclined 45–60° with the head end raised according to Botella, the intra-abdominal organs would be drawn caudally by gravity, the relaxed diaphragm would follow the movement and the oesophagus would become less curved. With a thin catheter filled with contrast medium and passed through the oesophagus into the stomach we have studied the position of the oesophagus roentgenographically in different postures of the patient awake and under anaesthesia. In the supine position on a horizontal table the catheter deviated as expected to the left and ventrally (Fig. 1). When the table was tilted 45° with the head raised the oesophagus straightened out considerably when seen from the front and from the side.

vertical position than when he is laying horizontal. One might fear that the raised head-end of the examination table would give rise to anaesthesiological complications, but experience has shown this fear to be unfounded. Strapping the patient to the examination table offers no difficulties. The risk of a falling blood pressure because of accumulation of blood in the legs is the only anaesthesiological objection to a raised head position. Anaesthesia weakens the physiological reflex mechanisms but if it is only superficial the tendency is less pronounced and as a rule the patient tolerates the raised head position well. It is known that patients with large varices of the legs react stronger to change in position of the body and therefore such patients should be examined in the horizontal position.

Type of Anaesthesia

Premedication with morphine-scopolamine or atropine. Introduction with short-acting barbiturate. Muscular relaxation with succinylcholine. Intubation, ventilation with oxygen nitrous oxide mixture. When necessary additional doses of succinylcholine are given. Regular control of the pulse and blood pressure when the head-end is raised. In patients with a satisfactory circulation the blood pressure may be allowed to fall to 80 mm Hg. In a patient with hypertension or with cardiac disease the limit should be somewhat higher. Fall in blood pressure below these limits is readily corrected by placing the head-end lower.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Oesophagogastroskopie bei Narkose mit vollständiger Muskularschlaffung wird erhebliche Vorteile für den Patienten und für den Untersuchenden aufzuweisen. In erster Linie erscheint der Cricopharyngeusmuskel nicht mehr als ein schwer überwindbares Hindernis, aber auch in anderen Hinsichten ist der Eingriff technisch leichter durchführbar als bei Lokalanästhesie. Die Narkose kann einen Nachteil mit sich führen, weil der niedere Sphinkter des Oesophagus, auf Grund der Muskelrelaxation erhöht, Passage-schwierigkeiten bietet. Wenn der Patient bei Narkose von horizontaler Rückenlage um 45° geneigt wird (die Füße 15° senken sich), kann das Bauchorgan leicht in die Ausrichtung des Oesophagus gebracht werden. Röntgenlogisch dargestellt haben. Es ist unsere Auffassung, daß die Neigung des Kopfendes während der Narkose eine geringe Gefahr bedeutet. Parallel mit den Beobachtungen durch Röntgenuntersuchungen haben wir auch klinische Erfahrungen erzielen können, die zeigen, daß die Schwierigkeit, die Cardia zu passieren durch dieses Verfahren deutlich erleichtert wird.

REFERENCES

- AKASHI, H., 1961. Iatrogenic perforating Oesophagoperforations. *Chirurgia* 331.
 ANDERSON, D. R., JONES, R. L., and HARRIS, H. H., 1962. Penetrating and perforating lesions of the oesophagus. *Ann. Otol.* 72, 923.



FIG. 2. Lateral view. Lower: Patient horizontal. Upper: Patient tilted.

swallow the sword while lying but had found it impossible because of the pain it caused. She thought that in this posture introduction of the sword was liable to injure the lower oesophagus which might be fatal.

The roentgenologic finding of the change in the position of the oesophagus with posture and the experience of the sword swallower confirmed the clinical impression we have had, namely that it is generally easier to find the opening of the cardia when the patient is tilted up towards the

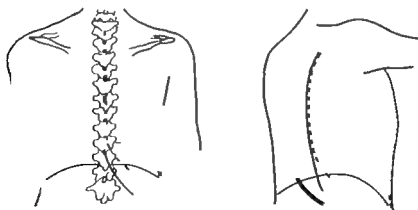


FIG. 3. Diagram illustrating change in curvature of catheter on change of posture. Broken line: Horizontal (supine). Continuous line: Tilted.

vertical position than when he is laying horizontal. One might fear that the raised head-end of the examination table would give rise to anaesthesiological complications, but experience has shown this fear to be unfounded. Strapping the patient to the examination table offers no difficulties. The risk of a falling blood pressure because of accumulation of blood in the legs is the only anaesthesiological objection to a raised head position. Anaesthesia weakens the physiological reflex mechanisms but if it is only superficial the tendency is less pronounced and, as a rule the patient tolerates the raised head position well. It is known that patients with large varices of the legs react stronger to change in position of the body and therefore such patients should be examined in the horizontal position.

Type of Anaesthesia

Premedication with morphine-scopolamine or atropine, introduction with short-acting barbiturate. Muscular relaxation with succinylcholine intubation ventilation with oxygen-nitrous oxide mixture. When necessary additional doses of succinylcholine are given. Regular control of the pulse and blood pressure when the head-end is raised. In patients with a satisfactory circulation the blood pressure may be allowed to fall to 80 mm Hg, in a patient with hypertension or with cardiac disease the limit should be somewhat higher. Fall in blood pressure below these limits is readily corrected by placing the head-end lower.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Oesophagogastroskopie bei Narkose mit vollständiger Muskelerelaxation weist erhebliche Vorteile für den Patienten und für den Untersuchenden auf. In der Regel erscheint der Ösopharyngus nicht mehr als ein schwer überwindbares Hindernis, sondern auch in den Fällen, in denen der Eingriff technisch leichter durchführbar ist, bei Lokalanästhesie. Die Narkose kann einen Nachteil mit sich führen, wenn der niedere Sphinkter des Ösophagus, auf Grund der Muskelrelaxation, erhöhter Permeabilität ausgesetzt ist. Wenn der Patient bei Narkose von horizontaler Rückenlage um 45° geneigt wird (die Füße 15° senken sich), dann können die Bauchorgane hindern und die Ausrichtung des Ösophagus erschweren, was sich während der Narkose in der geringen Gefahr bedeutet. Parallel mit den Beobachtungen durch Röntgenuntersuchungen haben wir auch klinische Erfahrungen erzielen können, die zeigen, dass die Schwierigkeit, die Cardia zu passieren durch dieses Verfahren deutlich erleichtert wird.

REFERENCES

- ACKER, H. 1964. Iatrogen perforierende Ösophagusverletzungen. *Chirurg* 331.
 ALROD, B. R., JOHNSON, R. L. and HARRIS, H. H. 1963. Penetrating and perforating injuries of the esophagus. *Ann. Otol.* 72 993.



FIG. 2. Lateral view. Lower Patient horizontal. Upper Patient tilted.

swallow the sword while lying, but had found it impossible because of the pain it caused. She thought that in this posture introduction of the sword was liable to injure the lower oesophagus which might be fatal.

The roentgenologic finding of the change in the position of the oesophagus with posture and the experience of the sword swallower confirmed the clinical impression we have had, namely that it is generally easier to find the opening of the cardia when the patient is tilted up towards the

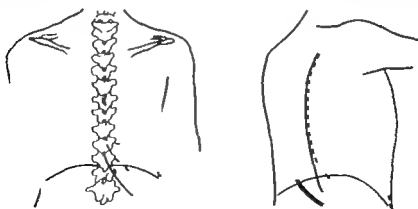


FIG. 3. Diagram illustrating change in curvature of esophagus on change of posture. Broken line Horizontal (supine). Continuous line Tilted.

vertical position than when he is laying horizontal. One might fear that the raised head-end of the examination table would give rise to anaesthesiological complications, but experience has shown this fear to be unfounded. Strapping the patient to the examination table offers no difficulties. The risk of a falling blood pressure because of accumulation of blood in the legs is the only anaesthesiological objection to a raised head position. Anaesthesia weakens the physiological reflex mechanisms but if it is only superficial the tendency is less pronounced and as a rule, the patient tolerates the raised-head position well. It is known that patients with large varices of the legs react stronger to change in position of the body and therefore such patients should be examined in the horizontal position.

Type of Anaesthesia

Premedication with morphine-scopolamine or atropine, introduction with short-acting barbiturate. Muscular relaxation with succinylcholine, intubation ventilation with oxygen nitrous oxide mixture. When necessary additional doses of succinylcholine are given. Regular control of the pulse and blood pressure when the head-end is raised. In patients with a satisfactory circulation the blood pressure may be allowed to fall to 80 mm Hg. In a patient with hypertension or with cardiac disease the limit should be somewhat higher. Fall in blood pressure below these limits is readily corrected by placing the head-end lower.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ösophagogastroskopie bei Narkose mit vollständiger Muskelschlaffung weist erhebliche Vorteile für den Patienten und für den Untersuchenden auf. In erster Hinsicht erscheint der Cricopharyngeusmuskel nicht mehr als ein schwer überwindbares Hindernis, aber auch in anderen Hinsichten ist der Eingriff technisch leichter durchführbar als bei Lokalanästhesie. Die Narkose kann einen Nachteil mit sich führen, weil der niedere Sphinkter des Ösophagus, auf Grund der Muskelrelaxation erhöhte Passage Schwierigkeiten bietet. Wenn der Patient bei Narkose von horizontaler Rückenlage um 45° geneigt wird (die Füße tief) senken sich die Bauchorgane kaudal und eine Ausrichtung des Ösophagus geschieht, welches wir röntgenologisch dargestellt haben. Es ist unsere Auffassung, daß eine Neigung des Kopfendes während der Narkose eine geringe Gefahr bedeutet. Parallel mit den Beobachtungen durch Röntgenuntersuchungen haben wir auch klinische Erfahrungen erzielen können, die zeigen, daß die Schwierigkeit, die Cardia zu passieren durch dieses Verfahrenichtlich erleichtert wird.

REFERENCES

- ALBERTS, H. 1961: Integere perforierende Ösophagusverletzungen. *Chirurg* 131.
 ALBERTS, H. H. JOHNSON, R. L. and HANSEN, H. H. 1963: Penetrating and perforating injuries of the esophagus. *Ann. Otol.* 72 82.

- BOTELLA E., 1909: Nuova tecnica semplificata para las exploraciones esophagoscopicas. *Bol Laryng* Nov 1909
- BRÜNNING, W. and ALBRECHT W., 1915 *Direkte Endoskope der Luft und Speisewege* Ferd Enke Stuttgart
- ELNER, A., and DAHLBÄCK, O. 1962: Perforation of the esophagus. *Acta Otolaryng* (Stockh) 55: 279
- HÖRM W. 1960 Zur Frage der Narkose für Endoskopen *Pract Otolin laryng* (Basel) 22: 66
- JACKSON, C., and JACKSON, C. L. 1949 *Broncho-phagology* W B Saunders, Philadelphia
- KILIAN H. 1901 cf Denker and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas Ohrenheilk*, 9: 36
- VON MEYER, J. 1881 cf Denker and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas Ohrenheilk* 9: 36
- STANCK H. 1913 *Ösophagoscopia* 2nd ed Kabitzech Würzburg

S. Ingelstedt M.D. Dept of Otolaryngology
University of Lund Lund Sweden

Received May 6 1966

LARYNGEAL COMPLICATIONS OF PERCUTANEOUS CEREBRAL ANGIOGRAPHY

Continued Observations

M. TOS and A. ROSENKLINT
Glostrup Denmark

*From the Department of Otolaryngology (Head Steen Johnsen) and the
Radiological Department (Head H. Efform)
Glostrup Hospital Copenhagen*

Through a systematic laryngological examination of 34 patients undergoing percutaneous carotid angiography 5 patients presented laryngeal oedemas of varied size and spread on the same side. In another 5 patients both oedema and sughillations of the larynx were found extending in the cranial direction to the pharynx and the rhinopharynx. The cause and pathogenesis of the laryngeal oedema are discussed and it is concluded that the oedema is produced by the development and dissection of deep neck haematomas which give rise to localized congestion. Furthermore factors which might influence the formation of haematomas during and after puncture have been studied. Hereby it was found that the number of attempts to puncture might exert an influence; however this is not the sole explanation of the development of the haematoma.

From a study of 20 patients undergoing cerebral or coronary angiography in a catheter inserted from the axillary or the femoral arteries, no laryngeal complications were disclosed.

In a previous study (Helmstedt & Tos, 1965) 13 patients with laryngeal complications, 3 of whom had severe laryngeal oedema, were found by a retrospective survey of records relating to 728 patients in whom percutaneous carotid angiography had been performed. Allergy, toxic injury of capillaries and localized laryngeal stasis caused by large haematomas in the neck were discussed as possible causes of the laryngeal oedema.

Since the above study was carried out on a retrospective basis, and since only patients with severe complaints such as stridor and hoarseness had been examined by the otolaryngist, it was to be expected that the actual frequency of laryngeal changes in connection with percutaneous carotid angiography would be higher than generally supposed.

With the object of determining the cause and the pathogenesis, and in order to record the frequency of laryngeal changes, we have undertaken a systematic otolaryngeal study of a number of patients before and after

- BOTELLA E. 1909: Una nueva técnica simplificada para las exploraciones esofagoscópicas. *Bol Laryng* Nov 1909
- BRÜNNER, W. and ALBRECHT W. 1915 *Direkt Endoscopie der Luft und Speisewege* Ferd Enke Stuttgart
- ELNER, A. and DAHLBÄCK, O. 1962 Perforation of the esophagus *Acta Otolaryng* (Stockh) 54 279
- HOLM W. 1960 Zur Frage der Narkose für Endoskopen. *Pract Ot Rhinolaryng* (Basel) 22 66
- JACKSON, C., and JACKSON C. L. 1949 *Bronchoesophagology* W B Saunders, Philadelphia
- KILIAN, H. 1901: cf Denker and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas. Ohrenheilk.* 9 36.
- VON MIKULICZ, J. 1881 cf Denker and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas. Ohrenheilk* 9 36
- STARCK, H. 1913: *Oesophagoscope* 2nd ed. Habitzsch Würzburg

S. Ingelstedt M.D. Dept of Otolaryngology
University of Lund Lund Sweden

Received May 6 1966

haematoma recorded. After a period of 4-6 hours and again about 24 hours after the angiography the larynx, the pharynx and the neck were examined, including measurement of the neck circumference and recording of any complaints such as, e.g. sensation of a lump in the throat, pains in the throat, difficulty in swallowing, and respiratory distress. Patients with objective changes in the larynx were observed closely until such changes had disappeared.

RESULTS

In the 20 patients who underwent angiography with catheter, no objective changes were found in the larynx, neither did these patients present any subjective symptoms from the throat or the airways.

Among the 54 patients in whom percutaneous carotid angiography was carried out, only 12 patients had neither subjective symptoms nor any objective changes in the throat or the larynx. The remaining 42 patients all presented one or more subjective and/or one or more objective symptoms. The frequency of the individual symptoms is shown in Table 1.

Of subjective complaints, pains in the throat were present in more than half the patients. In some cases, in particular in the patients with large haematomas of the neck, the pains were severe. Only 3 patients had subjective complaints without associated objective changes. Twenty-five patients presented one or more subjective complaints together with one or more objective changes. In 12 patients only objective changes were found, which were of minor importance, either a small haematoma or slight tenderness at the site of puncture.

Among the *objective reactions* we naturally found tenderness on one side of the neck dominating. The number of patients with increased neck circumference corresponds to the number of patients with neck haematomas. The increase in the circumference of the neck ranged between 1 and 5 cm, and was proportionate with the size of the haematoma. In 8 patients the haematomas were large, in six of these very large, localized to the entire lateral surface of the neck from the supraclavicular fossa to the mastoid region. In 5 of the 8 patients with large haematomas, objective changes were found in the larynx and all of them presented subjective complaints, most often pains on swallowing. As a rule the small haematomas were localized to the site of puncture and were associated with slight tenderness of the neck, but only infrequently with subjective complaints. The haematomas disappeared in 5-10 days. On the first day after the angiography small sugillations were observed around the site of puncture in 12 patients.

The *objective changes in the airways* are shown briefly in Table 2, but the following comments are relevant.

Isolated oedema of the arytenoid region was mild and transitory in either case. In one case it was localized to the middle of the arytenoid region, in the other to the same side as the angiography. The oedema was present at the examination 4 hours after angiography and had almost disappeared

angiography and at the same time the course of the angiographic procedure was registered carefully

In a previous study Berdal & Emblem (1951) performed laryngoscopy in 102 patients 2-5 days after percutaneous angiography. They found sugillations in the larynx in 15 cases, slight laryngeal oedema in 2 cases, and in 3 cases oedema and sugillations. Fernández, Lester & Thorshauge (1964) carried out direct laryngoscopy in 105 patients prior to and 1 hour after the angiography. In the 54 patients in whom the investigation was performed under local anaesthesia, no laryngeal complications arose, whereas 14 of the 51 patients in whom angiography was performed under general anaesthesia developed laryngeal oedema to a degree from slight to moderate. Therefore, these authors conclude that the laryngeal oedema is the result of a toxic effect of the contrast medium used together with the intubation.

The present study relates to 54 patients with neurological disorders in whom percutaneous carotid angiography was carried out (in 3 patients a bilateral study was performed during the same session). Furthermore, we examined 20 patients in whom angiography was carried out with a catheter introduced and placed outside the carotid artery employing the Seldinger method. In six of these patients a right vertebral angiography via the axillary artery was carried out and in 14 cases coronary angiography with injection of contrast medium in the ascending aorta.

The sex and age distribution of the 54 patients subjected to carotid angiography is fairly uniform; the majority of the patients, however, were between 20 and 60 years of age. In 8 patients angiography was carried out under intubation anaesthesia; in the remaining patients under local anaesthesia with about 10 ml of 1% lidocaine. The angiography was made by the percutaneous route, primarily via the common carotid, and a rather blunt needle with an external diameter of 1.5 mm (ground to 45 degrees at the point) was used. The angle of puncture was about 45 degrees, since we aimed at penetrating the anterior and posterior walls of the artery in order to ensure a favourable intraluminal position of the needle on withdrawal. The contrast injection was made with a Gidlund high pressure syringe at 16 kg/sq cm and Urografin 60% (Schering) was given in a dosage of 10 ml per injection in adults, a somewhat lower dose being administered in children. After the examination the site of injection was compressed for 2-20 minutes; in most cases for 5-10 minutes. In 2 patients physiological saline was injected instead of Urografin during an isotope study.

At the coronary angiographies two volumes of 40 ml of Urografin 76% were injected into the ascending aorta. In the vertebral angiographies the dosage was on an average 55 ml of Urografin 60% into the subclavian artery.

The patients underwent laryngoscopy prior to the angiography and in particular any changes occurring in the larynx and on the neck were noted. The neck circumference was measured immediately after the angiography; the neck circumference was again measured and the dimension of the

haematoma recorded. After a period of 4-6 hours and again about 24 hours after the angiography the larynx, the pharynx and the neck were examined, including measurement of the neck circumference and recording of any complaints such as, e.g. sensation of a lump in the throat pains in the throat difficulty in swallowing, and respiratory distress. Patients with objective changes in the larynx were observed closely until such changes had disappeared.

RESULTS

In the 20 patients who underwent angiography with catheter no objective changes were found in the larynx neither did these patients present any subjective symptoms from the throat or the airways.

Among the 54 patients in whom percutaneous carotid angiography was carried out only 12 patients had neither subjective symptoms nor any objective changes in the throat or the larynx. The remaining 42 patients all presented one or more subjective and/or one or more objective symptoms. The frequency of the individual symptoms is shown in Table 1.

Of subjective complaints pains in the throat were present in more than half the patients. In some cases, in particular in the patients with large haematomas of the neck the pains were severe. Only 3 patients had subjective complaints without associated objective changes. Twenty five patients presented one or more subjective complaints together with one or more objective changes. In 12 patients only objective changes were found which were of minor importance either a small haematoma or slight tenderness at the site of puncture.

Among the *objective reactions* we naturally found tenderness on one side of the neck dominating. The number of patients with increased neck circumference corresponds to the number of patients with neck haematomas. The increase in the circumference of the neck ranged between 1 and 5 cm, and was proportionate with the size of the haematoma. In 8 patients the haematomas were large, in six of these very large, localized to the entire lateral surface of the neck from the supraclavicular fossa to the mastoid region. In 5 of the 8 patients with large haematomas, objective changes were found in the larynx and all of them presented subjective complaints, most often pains on swallowing. As a rule the small haematomas were localized to the site of puncture and were associated with slight tenderness of the neck, but only infrequently with subjective complaints. The haematomas disappeared in 5-10 days. On the first day after the angiography small sugillations were observed around the site of puncture in 12 patients.

The objective changes in the airways are shown briefly in Table 2, but the following comments are relevant.

Isolated oedema of the arytenoid region was mild and transitory in either case. In one case it was localized to the middle of the arytenoid region in the other to the same side as the angiography. The oedema was present at the examination 4 hours after angiography and had almost disappeared

angiography and at the same time, the course of the angiographic procedure was registered carefully

In a previous study Berdal & Emblem (1951) performed laryngoscopy in 102 patients 2-5 days after percutaneous angiography. They found sugillations in the larynx in 15 cases, slight laryngeal oedema in 2 cases, and in 3 cases oedema and sugillations. Fernandes, Lester & Thorshaug (1964) carried out direct laryngoscopy in 105 patients prior to and 1 hour after the angiography. In the 54 patients in whom the investigation was performed under local anaesthesia no laryngeal complications arose, whereas 14 of the 51 patients, in whom angiography was performed under general anaesthesia, developed laryngeal oedema to a degree from slight to moderate. Therefore these authors conclude that the laryngeal oedema is the result of a toxic effect of the contrast medium used together with the intubation.

The present study relates to 54 patients with neurological disorders, in whom percutaneous carotid angiography was carried out (in 3 patients a bilateral study was performed during the same session). Furthermore we examined 20 patients in whom angiography was carried out with a catheter introduced and placed outside the carotid artery employing the Seldinger method. In six of these patients a right vertebral angiography via the axillary artery was carried out and in 14 cases coronary angiography with injection of contrast medium in the ascending aorta.

The sex and age distribution of the 54 patients subjected to carotid angiography is fairly uniform; the majority of the patients, however, were between 20 and 60 years of age. In 8 patients angiography was carried out under intubation anaesthesia, in the remaining patients under local anaesthesia with about 10 ml of 1% lidocaine. The angiography was made by the percutaneous route, primarily via the common carotid, and a rather blunt needle with an external diameter of 1.5 mm (ground to 45 degrees at the point) was used. The angle of puncture was about 45 degrees, since we aimed at penetrating the anterior and posterior walls of the artery in order to ensure a favourable intraluminal position of the needle on withdrawal. The contrast injection was made with a Gidlund high pressure syringe at 16 kg/cm² and Urografin 60% (Schering) was given in a dosage of 10 ml per injection in adults, a somewhat lower dose being administered in children. After the examination the site of injection was compressed for 2-20 minutes; in most cases for 5-10 minutes. In 2 patients physiological saline was injected instead of Urografin during an isotope study.

At the coronary angiographies, two volumes of 40 ml of Urografin 76% were injected into the ascending aorta. In the vertebral angiographies the dosage was on an average 55 ml of Urografin 60% into the subclavian artery.

The patients underwent laryngoscopy prior to the angiography and in particular any changes occurring in the larynx and on the neck were noted. The neck circumference was measured immediately after the angiography; the neck circumference was again measured and the dimension of the

TABLE 2 Objective changes in respiration after percutaneous carotid angiography

Case no.	Degree of hypoxal respiration	Number of cases	Hyperextension of the neck	Fluoroscopic views	Stethoscope	Local anesthetic in ml	Number of punctures	Contrast in ml	Needle in carotid artery	Age Sex
15	Isolated ordina. 1 fibr	2	-	-	-	8	10	25	Σ Internal	68 m.
16	arteriolel reg.		Little	-	-	20	10	20	Common	51 m.
2	Isolated ordina. 1 fibr parietal fossa	1	Dig			30	>30	30	Internal	18 f
30	Ordina. of parietal fossa	2	Dig	-		8	5	10	Common	21 L
50	arteriolel typica. mal. mitral fossa		Dig			10	5	-	Common	55 m.
1	Ordina. and sigmoidalens	3	Medial			8	2	20	Common	72 m.
23	of parietal fossa,		Little			10	1	10	Common	21 L
32	hypophary and ptery		Medial	-		20	5	31	Common	18 L
8	Ordina. and sigmoidalens	3	Dig/bdg	+	-	10/10	30/30	38/38	Common, 1 t	60 L
19	parietal fossa, arteriolel regula, vent. lateral fossa, hypophary, sigmoidalens, ptery, and rhinophary		Dig/bdg	+	+	10/10	7/7	38/38	Common, 7 m	71 L

TABLE 1 *Frequency of subjective and objective symptoms from throat and larynx in 54 patients after percutaneous carotid angiography*

	Number of patients
Pains in th throat	28
Sensation of a lump in the throat	20
Pains on swallowing	18
Sore throat	34
Increased neck circumference	27
Haematoma of the neck	27
Large	8
Moderate	8
Small	11
Sugillations of the neck	12
Objective laryngeal changes	10
Hoarseness	6
Stridor	2

24 hours after anglography. In these cases no pronounced haematomas were seen.

Isolated oedema of the piriform fossa on the same side as the anglography was found in only one case. The piriform fossa was obliterated but there were no sugillations. The oedema subsided in 2 days. This patient had a large neck haematoma.

Oedema of the piriform fossa, the arytenoid region and the false vocal cord on the same side as the anglography was found in 2 patients, both of whom had large neck haematomas. In Case No. 50 there were also hoarseness and slight stridor which disappeared in some hours.

Oedema and sugillations of the piriform fossa, the lateral and posterior walls of the hypopharynx and pharynx of the same side were found in 8 patients. At the initial examination 4 hours after anglography only moderate oedema was found. The next day the oedema had subsided but then there were sugillations of the mucous membrane of the piriform fossa, the hypopharynx and the pharynx extending down into the oesophageal opening. The mucous membrane was diffusely cyanotic and succulent. The changes subsided in a few days and had disappeared completely in a week. On the third day after anglography patient No. 32 presented sugillations also of the subglottic region and of the rhinopharynx.

Oedema and sugillations of the piriform fossa, the arytenoid region, the false vocal cord, the hypopharynx, the pharynx and the rhinopharynx as well as of the epiglottis of the same side were found in 2 cases. The group of patients resembles the former group only that the changes are more pronounced and more diffuse. In both patients bilateral anglography was carried out in the same session and a large haematoma developed on both sides. In both cases hoarseness developed and in Case No. 48 also stridor.

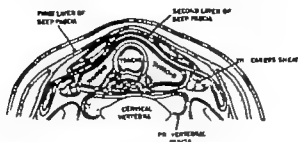


Diagram of Cervical Fascia Transverse Section

Fig. 1 Extension of the haematoma related to the cervical fascia

submucosa, but nevertheless has given rise to transitory congestion. This presumption is supported first by the fact that the changes were of the same character as those seen in connection with sugillations, only that they have been milder and less extensive. Second, it has been a characteristic feature of the severe cases that the sugillations occur at a later time than the oedema and third, that this time interval increases with decreasing severity.

It has been discussed previously whether the oedema could be caused by allergy, but none of the patients was allergic. However, patient No. 33 developed urticaria on the neck during the examination, but it could not be decided whether this eruption was due to the contrast medium, the painting with iodine, or some other factor. This patient had no laryngeal complications.

Furthermore, it might be supposed that a toxic effect of the contrast medium could give rise to the oedema. Patient No. 50, who received an injection of physiological saline instead of a contrast medium in connection with the isotope test, developed oedema of the piriform fossa, the aryregion, and the false vocal cord on the same side, indicating at least that toxic effect is no prerequisite for the development of laryngeal oedema. In some cases the dosage of contrast medium was extremely low (patients Nos. 30 and 33); in other cases the internal carotid artery was injected (patients Nos. 2, 9 and 48) from where only limited quantities of contrast medium may be presumed to reach the larynx by reflux from the internal to the external carotid arteries. That a toxic capillary lesion of the larynx is less probable is confirmed also by the fact that none of our patients who underwent vertebral or carotid angiography involving large injections of contrast medium via a catheter developed laryngeal oedema.

Our results seem to be inconsistent with the findings of Fernández *et al.* who found complication only in generally anaesthetized and intubated patients. These cases comprise mainly bilateral carotid angiographies and direct vertebral angiographies. This factor in conjunction with the control laryngoscopy performed very early indicates that only the most severe and cases of oedema developed early were recorded.

occurred. Six hours after the angiography there was pronounced oedema of both piriform fossae of the arytenoid region and of both false vocal cords. The oedema persisted for 4 days. On the day after the angiography there was also oedema of both valleculae epiglotticae besides of saggulations of the piriform fossa the hypopharynx and the pharynx. Two days after angiography the saggulations had extended along the posterior wall of the pharynx to the rhinopharynx as far as to the base of the skull. Furthermore the saggulations spread to both valleculae epiglotticae. The saggulations subsided in 14 days. In Case No 9 saggulations were observed also in the subglottis and in the upper part of the trachea.

Hoarseness was observed in 8 cases and in 3 of these laryngeal oedema was also present. In the remaining 3 cases the angiography was carried out under general intubation anaesthesia but no objective changes were observed in the larynx. In the latter cases the hoarseness disappeared in a few hours and it is most likely that it was caused by the intubation.

DISCUSSION

In the patients presenting the most severe laryngeal complications, comprising both oedema and saggulations, the reactions developed according to the following pattern. In all 5 patients the initial examination 4-6 hours after the angiography revealed oedema of the mucous membrane in the piriform fossa or the arytenoid region and in severe cases also of the false vocal cords of the same side. On examination the following day the oedema had subsided in the less severe cases but saggulations were now present in the same regions. In the severe cases the saggulations appeared early and the oedema persisted for a longer period of time. In all the patients the saggulations extended from the piriform fossa in the cranial direction along the lateral and posterior walls of the hypopharynx, along the posterior wall of the pharynx and in the severe cases to the rhinopharynx and the base of the skull.

The occurrence of these saggulations may be the result of a deeply located haematoma which dissects into the retrotracheal space and in particular into the retro-oesophageal space (Fig 1) and even into the retropharyngeal space between the pharynx and the prevertebral fascia (Fig 2) (Patient 40 9). It may also extend in the distal direction to the subglottis and the trachea (Patient 32 9). Generally the haematoma also spreads in the superficial direction and gives rise to the more visible superficial haematomas of the neck.

During the spreading of the haematoma, the blood infiltrates and compresses the muscles, the connective tissue spaces and the submucosa resulting in localized venous congestion and consequently in oedema of the larynx and the hypopharynx.

In cases where only an isolated laryngeal oedema has been found it must be presumed that the haematoma has not extended as far as into the

TABLE 2 Number of attempts to puncture in relation to the frequency of complications

Number of attempts to puncture	Number of patients	Hæmatoma				Laryngeal complications		
		Small	Moderate	Large	Total	Number of patients		
1-2	10	3	1	0	4	40	2	20
3-5	16	3	2	0	5	31	2	12
10	9	3	1	1	5	55	1	11
20	8	1	2	2	5	65	2	23
More than 30	2	1	1	1	3	100	1	33

partly because of the low figures and partly because the number of patients seen by the individual examiners differed widely. By contrast, an increased incidence of complication is seen when several examiners have been working, which is the case when the first examiner has been less experienced, or more frequently if the puncture has been extremely difficult. Therefore this group is more an indication of a large number of attempts to puncture in which case as shown in Table 3, a higher frequency of complications must be expected.

Finally it can be discussed whether the technique applied according to which we aim at perforating the posterior wall is less appropriate with a view to the risk of complications. However a systematic basis for comparison is lacking and consequently this aspect cannot be elucidated further.

TABLE 4 Examiner in relation to frequency of complications

Examiner	Patients		Hæmatoma			Laryngeal complications
	Number	%	Small	Moderate	Large	
A	2	4	1	0	0	1
B	6	12	0	1	2	1
C	17	27	6	1	0	2
D	7	15	2	1	1	2
E	7	15	1	1	0	0
Several	7	15	1	2	2	2

CONCLUSION

It has been proved that the frequency of laryngeal complication from percutaneous carotid angiography is high, laryngeal complications being found in about 20% of the patients comprising the present study. The most severe complications are found in connection with bilateral angiographies.

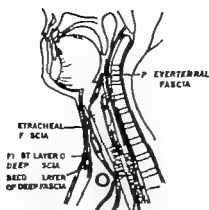


FIG. 2 The cranial extension of the haematoma in relation to the cervical fascia

Although we have revealed the probability that it is the mechanical trauma inflicted on the neck during the puncture that causes the laryngeal complications it is more difficult to understand why some patients develop deep haematomas whereas others do not. From Table 2 it appears directly that the number of attempts to puncture *per se* cannot be of decisive importance in particular patient. No. 33 should be mentioned in this connection. In this case only one puncture was made but nevertheless this patient developed severe laryngeal changes. The relationship between the number of attempts to puncture and the frequency of complications is illustrated more clearly in Table 3 which presents data of the 46 patients who were recorded with equal thoroughness both with regard to the otological and the roentgenological findings.

Without discussing the technique of puncture in detail it should be pointed out that the puncture was carried out in two stages. First the needle is inserted gently through the skin, the subcutis and the muscle until it touches the artery. Then the artery is harpooned with a quick forward jerk. We have designated this quick movement "attempt to puncture".

As appears from the table several attempts will often be required. This is the case when the pulse is not easily palpated and the artery is searched almost blindly.

It will be seen that even in the case of very few attempts to puncture (1-5) the frequency of small and moderate haematomas is high (30-40%) but no large haematomas develop. This high frequency is not surprising where arterial puncture is concerned and even very small haematomas are recorded. As would be expected an increased number of punctures will result in an increase in both haematomas and laryngeal complications. However the low figures indicate a tendency only.

The problem relating to the importance of the examiner for the frequency of complications is elucidated in Table 4. It appears from this table that haematomas and laryngeal complications occur for all examiners without any tendency to accumulation. Thus personal variations in the applied technique are hardly decisive but a more detailed analysis is not possible.

EVALUATION OF EWALD'S SECOND LAW AN ELECTRONYSTAGMOGRAPHIC STUDY

Y. N. MEHRA and H. DAS MOUDGIL
Chandigarh, India

*From the Department of Otolaryngology (Head Ass Prof Y. N. Mehra) The
Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Chandigarh*

To evaluate Ewald's second law forty normal young adults had caloric tests performed in both supine and prone position. Electronystagmography was used. The values of nystagmus show individual variation, these being more marked in total beats and total amplitude. The direction of nystagmus has a definite relationship with the direction of the endolymph flow. There is no difference in the right and left ears in our study. Intensity of nystagmus shows higher response to cold stimulation. The responses in the prone position are much less than in the supine position. The total ampullofugal responses show no significant difference from those of total ampullopetal responses, thus contradicting Ewald's second law in man.

The experimental observations of Ewald on the pigeon semicircular canal had led to a certain rule for the interpretation of the defects of semicircular canal stimulation. He noted that a movement of endolymph directed towards the ampulla (ampullopetal) in the horizontal semicircular canal of pigeon elicited a greater response from eyes and head than did a flow in the opposite direction (ampullofugal). The reverse was true for vertical canals, i.e. ampullofugal current provokes a stronger response than ampullopetal. This is known as Ewald's second law.

Bárány (1906) by his clinical testing, McNally and Tait (1925) by their ablation experiments on frog labyrinth, Montadon (1961) with rotatory tests and electronystagmography, Groen (1961) with cupulometric study on unilateral functioning labyrinth in man and Stahle (1961) with pigeon experiments have all supported this law.

But the electrophysiological studies in various animals by Groen, Löwenstein & Vondrick (1952), Dohlman (1961) and Ledoux (1961) give evidence contrary to the law.

Henriksson (1936) and Aschan (1955) using hot and cold caloric tests and Hood (1961) by his cupulometry experiments also challenged the same. Thus this law still remains controversial.

The aim of the present study was to collect evidence in favour of or against Ewald's second law. This work comprised a study of vestibular function in normal individuals by caloric stimulation.

When caloric stimulation is applied, movement of the endolymph in the

The examination has shown that laryngeal complications can hardly be the result of a toxic damage to capillaries in the larynx because of the contrast medium. On the contrary, it is made probable that the rather traumatic puncture produces deep haematomas which infiltrate the muscles and especially the paratracheal and paraoesophageal spaces. This expanding process gives rise to local congestion as the cause of the laryngeal oedema.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einer systematischen laryngologischen Untersuchung von 54 Patienten bei denen eine percutane zerebrale Arteriographie gemacht war wurde bei 3 Patienten ein Kehlkopfödem von verschiedener Grösse und Ausbreitung gefunden. Bei 5 anderen Patienten wurden im Kehlkopf Ödem sowie auch Sugillationen gefunden. Diese breiteten sich von hier cranial bis zum Pharynx und Rhinopharynx aus. Es wurde die Ursache und die Pathogenese des Kehlkopfödems diskutiert und gefunden dass das Ödem nicht durch eine toxische Beschädigung der Kehlkopfkapillaren wegen Kontraststeinspritzung verursacht wird sondern durch Entstehung und Ausbreitung der tiefen Halshämatome die eine venöse Stauung verursachen. Es wurde auch der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf die Entstehung der Halshämatome während und nach der Punktur untersucht. Es wurde gefunden dass die Anzahl der Punkturversuche einen Einfluss auf die Entstehung der Halshämatome hat, dies ist aber nicht die einzige Erklärung für Entstehung der Halshämatome.

Bei der Untersuchung von 20 Patienten bei denen eine Vertebro- oder Coronararteriographie mit einem Katheter der in die Arteria axillaris oder Arteria femoralis gemacht war wurden keine Kehlkopfkomplicationen gefunden.

REFERENCES

- BERDAL, P. and EMBLEM, L., 1951 Percutaneous carotid angiography *Acta Paediat Scand* 26 1.
 FERNÁNDEZ, A., LESTER, J. and THORNTON, C., 1964 Larynx and trachea after cerebral arteriography *Thorax Med* 72 1299.
 HELMROD, L. and TOS, M., 1965 Laryngeal complications of percutaneous cerebral angiography *Acta Otolaryng* (Stockh.) 60 175.

M. T. M.D. Dept. of Otolaryngology
 Glostrup Hospital
 Copenhagen, Denmark
 A. Rosenklint M.D. Dept. of Radiology
 Glostrup Hospital
 Copenhagen, Denmark

Received June 10 1966

Application of electrodes

Bi-temporal pure silver electrodes were used for recording horizontal nystagmus. The ground electrode was in the form of a silver clip holding the lobule of pinna.

The electrodes were connected through covered wires to Galileo's type nystagmograph. The preamplifiers are of A.C. type but a long time constant (4.5 sec) was used to record adequately the slow speed of nystagmus.

Caloric stimulation

The irrigation of the ears was done with 250 cc of water at 30 C or 40 C. This stimulation lasted 40 seconds. The temperature of the water was controlled with thermostats.

ANALYSIS

Any vegetative reaction in the form of nausea, vomiting, or sweating was noted. The main reaction to the caloric stimulation was determined by a careful analysis of the nystagmograph under the following headings:

- 1 Total duration of Nystagmus (TD)
- 2 Latent period of onset of nystagmus (LP)
- 3 Total number of beats (TB)
- 4 Total amplitude (TA)
- 5 Maximum speed of slow component or maximum slow speed (MSS)
- 6 Direction of nystagmus.

Analysis of data

(a) *Vegetative reaction* On interrogation all persons except three complained of dizziness although nystagmus was recorded in all. This shows that dizziness does not always accompany nystagmus. In general nausea and sweating were more marked with hot stimulation than with cold.

(b) *Nystagmus* Mean and standard deviation (SD) of various values

TABLE 1 Cold caloric stimulation.

		RCS	LCS	RCP	LCP
TD	Mean	162.7	160.0	123.0	190.0
	S.D.	45.0	25.0	14.0	25.0
LP	Mean	25.4	24.0	27.0	28.0
	S.D.	4.0	2.0	3.0	3.0
TB	Mean	228.3	213.5	138.3	141.0
	S.D.	61.0	80.0	38.0	30.0
TA	Mean	1268.0	1368.0	789.4	741.0
	S.D.	324.0	351.0	224.0	178.0
MSS	Mean	14.3	13.0	9.5	9.34
	S.D.	4.0	4.0	2.0	2.0
Direction of nystagmus		Left	Right	Right	Left

semicircular canals results. Depending upon the position of the horizontal canal ampulla movements towards and away from the ampullary end occur.

The responses from lateral semicircular canal stimulation in supine and prone position were recorded by electronystagmography. This advantage of gravity in the reversal of fluid current in the semicircular canal is used. The nystagmic responses have been analysed.

SUBJECTS

Caloric stimulation was used in forty normal adults in both prone and supine positions. None of these subjects had a history of either a local or general disease and was on any medication such as barbiturates, antihistamines or alcohol. The subjects were divided into two groups of twenty each. The first group had cold (30°C) stimulation in prone and supine position and the second group had hot (44°C) stimulation.

PROCEDURES

The test was conducted in a quiet semidarkened room. The subject was made to lie supine on a table with head-end raised to an angle of 30° from the horizontal to bring the horizontal semicircular canal to the vertical plane. The position brought the subject's lateral semicircular canals in the vertical plane with ampulla upwards (Fig. 1). After performing the caloric test in right and left ears the position of the subject was reversed so that he now lay prone on the table with the head supported on a separate stool at a lower level than the main table and head adjusted so that the line joining the external auditory meatus with the external canthus of eye was again vertical. This position again brought the lateral semicircular canal into vertical plane but this time with ampulla upwards.

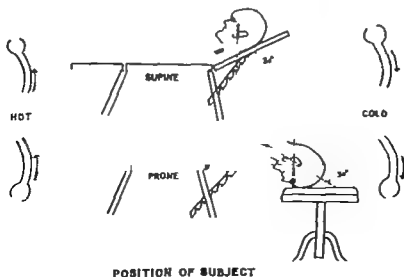


Fig. 1

The results of ampullopetal and ampullofugal endolymph flow can be compared under the following headings

- (I) Cold and hot sensitivity
- (II) Supine and prone sensitivity
and
- (III) Total ampullopetal and total ampullopetal response

(I) Cold and hot sensitivity

If the hot (44 C) and cold (30 C) water irrigations are equal stimuli to the labyrinth, then the response from such stimulation can be used for evaluation of Ewald's law

The data of the supine position have been compared for both hot and cold stimulation. The difference of the means and standard error and their significance are given in Table 3

The responses to hot and caloric stimulation are given equally in respect of total duration, total beats and total amplitude. Maximum eye speed shows a higher value in cold than in hot. Aschan, Bergstedt & Stahle (1960) reported no significant difference between MSS in hot and cold. Mehra (1964) reported a greater mean value for hot than for cold. It is apparent that except for the maximum slow speed, no value shows any significant difference. Thus the petal flow and fugal flow elicit equal reactions. This observation contradicts Ewald's second law. Results of comparison of maximum slow speed show that the response to fugal flow is more than to petal flow which is just the reverse of the postulate of Ewald's law.

In the face-down position, the cold gives an equal response to hot in total amplitude, total beats and maximum low speed but the total duration is significantly lesser than that in the hot. Now cold elicits a petal flow. So again the petal flow acts either as an equal stimulus or even a weaker stimulus than the fugal. This again contradicts Ewald's law.

Jongkees (1948) found that the difference in the duration or reaction after irrigation with cold and hot water in the reversed position is almost absent.

McNally *et al* (1948) report the cold stimulus to be more effective than the hot in 65% of their cases, both in face-up and face-down positions.

TABLE 3 Hot and cold sensitivity

	M.	S.E.	Significance
TD	4.0	5.0	$M < 2 \text{ S.E.}$
LP	2.1	0.6	$D.M. < 2 \text{ S.E.}$
TS	9.7	12.7	$M < 2 \text{ S.E.}$
TA	196.3	161.4	$M < 2 \text{ S.E.}$
MSS	1.9	0.8	$D.M. > 2 \text{ S.E.}$

Difference between means greater than twice the standard error is significant

TABLE 2 *Hot caloric stimulation*

		RHS	LHS	RHP	LHP
TD	Mean	160.8	164.6	143.2	141.7
	S.D.	18.3	51.0	14.5	15.26
LP	Mean	27.0	27.6	29.7	30.75
	S.D.	1.9	2.2	3.75	4.4
TB	Mean	210.0	212.4	154.3	156.3
	S.D.	20.3	43.3	3.78	47.0
TA	Mean	1118.6	1124.55	760.1	792.65
	S.D.	217.4	250.8	259.0	250.6
MISS	Mean	13.1	12.3	9.0	8.78
	S.D.	4.8	3.5	2.81	2.55
Direction of nystagmus		Right	Left	Left	Right

of nystagmus in two positions of the subject with cold and hot stimulation are shown in Tables 1 and 2. Certain abbreviations have been used in the test (RCS—right cold supine, LCS—left cold supine, RCP—right cold prone, LCP—left cold prone).

From the table it is obvious that the latent period is the most constant value but as it depends more on the structure of temporal bone and middle ear its significance in assessment of labyrinthine function is questionable.

Maximum slow speed or intensity of nystagmus is the next most constant value. This supports the view of Koch *et al.* (1959) that eye speed recording was most important in evaluating a nystagmic response.

(c) *Direction of nystagmus* Ewald's first law states that slow movement of the eye is in the same direction as that of endolymph current. The direction of endolymph flow is reversed due to the opposite effect of gravity when position is changed from prone to supine. In the present series the direction is reversed in all cases with change of position. In addition it is in conformity with the results of Bárány (1906) and McNally *et al.* (1948). This supports Bárány's "Physical theory of caloric stimulation" where he concludes that convection current of endolymph fluid are the cause of stimulation of cupular receptors.

(d) *Directional preponderance* An analysis of the right beating and left-beating nystagmus did not reveal any directional preponderance.

(e) *Right and left ear sensitivity (canal paresis)* It was analysed by "analysis of variance". A statistical analysis of variance between the right and left sensitivity (canal paresis) did not reveal any significant differences.

(f) *Ampullopetal and ampullofugal sensitivity* The direction of the fluid movement in relation to the ampulla in the supine and prone position is as follows:

- (1) Supine—cold and Prone—hot: *ampullofugal*
- (2) Supine—hot and Prone—cold: *ampullopetal*

(III) *Total ampullopetal and total ampullofugal response*

Table 8 shows the comparison of total ampullopetal response and total ampullofugal response. None of the values as the result of petal and fugal flow shows significant difference. This shows that the law does not hold good in humans.

DISCUSSION

Originally the study was planned to get comparable observations on the same ear with the same stimulus. Only the position of the person (and hence of the lateral semicircular canal) was changed so that the fluid current was reversed. No significant difference was noted in the sensitivity of the right and left ear or in the hot and cold stimulus in one position.

It has been shown that the total ampullopetal and total ampullofugal fluid flow sensitivity does not have any difference. This contradicts Ewald's second law.

When comparing results from experiments using different stimuli all the essential differences must be clearly understood. Ewald experimented on pigeons and he used mechanical pressure to stimulate a semicircular canal. In the present study hot and cold caloric stimuli were used and the subject was man. So the results are not strictly comparable. Dohlman (1961) pointed out that the ability of peripheral sense organs in the crista to reach both the ampullopetal and ampullofugal endolymph movements does exist. He believes that there is a phylogenetic difference in the vestibular nuclei and central connection to evaluate the modulations in rearing frequency. All can respond to increase in the action potential frequency, lower animals cannot respond to a decrease, birds only to a certain extent and man apparently equally well to increase and decrease.

Hallpike (1961) suggested that within the normal working range of the semicircular canal this inequality does not exist and that the canal responses then exhibit a directional equality. He thought that Ewald's results were affected by amalgam interfering with resting potentials.

Hood (1961) and Stahle (1961) used electronystagmographic study in rotating tests and found evidence against the law. One interesting observation in this study is that there is very significant diminution of responses in the prone position as compared to the supine position in both types of ear irrigation.

McVally *et al.* (1948) obtained a greater response in supine position in 4% of cold caloric stimulation, while in 13% the response was equal and in 13% it was actually more in prone position. In hot caloric stimulation also 72% of cases showed a better nystagmic response in supine position, while in 10% of cases the response was equal and in 18% the prone response was greater.

J. nghees (1948) had observed that the nystagmus is generally of shorter duration when the body is upside down than when in the normal position.

TABLE 4 *Cold caloric stimulation in supine and prone position*

	Difference between means D.M.	S.E.	Significance
TD	20.7	0.2	H.V. > 3 S.E.
LP	1.76	0.63	D.M. > 2 S.E.
TB	81.2	8.8	D.M. > 3 S.E.
TA	549.76	104.1	D.M. > 3 S.E.
MISS	5.14	0.30	D.M. > 3 S.E.

TABLE 5 *Hot caloric stimulation in supine and prone position*

	Difference between means D.M.	S.E.	Significance
TD	22.8	2.6	D.M. > 3 S.E.
LP	2.5	0.71	D.M. > 2 S.E.
TB	55.9	6.5	D.M. > 3 S.E.
TA	351.1	93.5	D.M. > 3 S.E.
MISS	3.8	0.44	D.M. > 3 S.E.

(11) Supine and prone response

From Tables 1 and 2 it is obvious that the nystagmic response in supine position is much more than that in prone position. To judge whether this difference is statistically significant the differences between the two responses have been subject to "test of significance". Tables 4 and 5 show the significance of the reading in cold and hot stimulation respectively.

The total duration, total beats, total amplitude and maximum slow speed of the eye in supine position are very significantly higher than those in prone position. On the other hand the latent period is significantly less than that in prone position.

Table 5 shows the time in hot caloric stimulation in supine (RHS+LHS) and prone position (RIIP+LHP). As is obvious, results in the supine position are very significantly higher than those in prone position. The latent period is significantly shorter than that in the prone.

As the findings are higher in the supine position for both hot and cold stimulation these cannot be of any help for studying Ewald's law.

TABLE II *Total ampullopetal and total ampulofugal response*

	D.M.	S.E.	Significance
TD	4.3	5.0	D.M. < 2 S.E.
LP	0.40	0.59	D.M. < 2 S.E.
TB	8.3	9.25	D.M. < 2 S.E.
TA	91.5	100.1	D.M. < 2 S.E.
MISS	0.6	0.6	D.M. < 2 S.E.

stärker hervortraten. Die Richtung des Nystagmus hat eine bestimmte Beziehung zur Richtung des End-lymph-Flusses. Unsere Untersuchungen zeigten keinen Unterschied in den beiden Ohren. Die Intensität des Nystagmus zeigte eine grössere Ansprechung auf Kälte-Anregung. Die Reaktionen in der Bauchlage sind geringer als in der Rückenlage. Die totalen ampullofugallischen Wirkungenigten keinen bedeutungsvollen Unterschied gegenüber jenen der totalen Impullopetaleuen Erwiderungen, was dem Ewaldschen zweiten Satz widerspricht.

REFERENCES

- ASHLEY, H. 1965 The caloric test—a nystagmographic study *Acta Soc. Med. Upsal.* 60 99
- ASHLEY, G., BERGSTEDT M., and SÄHLÉ, J. 1956 Nystagmography *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 5 suppl. 129
- DOMELMAN, G. 1961 Proc. of the International Symposium on problems of Otoneurology *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 5 suppl. 159 16
- EWALD, J. R., 1892 Quoted by McNally & Stuart (1953)
- GROEN, J. J. 1961 Proc. of the International Symposium on problems of Otoneurology *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 5 suppl. 159 42.
- HENNINGSON, X. G., 1956 Speed of slow component and duration in caloric nystagmus *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 5 suppl. 125
- HOOD, J. D. 1961 Proc. of the International Symposium on problems of Otoneurology *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 159 60.
- JONSSON, L. E. W. 1948 Caloric test of labyrinth. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 48 402.
- KOCH, H., HENNINGSON, X. G., LUNDQVIST, A. and ARVONSON, H. 1959 Directional preponderance and spontaneous nystagmus in eye speed recordings *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 40 817
- LEMOUX, A., 1961 Proc. of the International Symposium on problems in Otoneurology *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 159 25
- MCNALLY, W. J. and STUART E. A., 1953 Examination of the labyrinth in relation to its physiology and non-suppurative disease. A manual of Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. Chicago.
- MCNALLY, W. J., STUART E. A., JAMESON, J. S., and GILSON, G. 1948 Some experiments with caloric stimulation of the human labyrinth to study the relative values of ampullopetal and ampullofugal endolymphatic flow (Ewald's laws) *J. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng.* 53, 513
- MCNALLY, W. J. and TAYLOR, J. 1925 Abolition of experiments on the labyrinth of the frog *Am. J. Physiol.* 75 183
- MENDEL, Y. N. 1964 The effect of nitrous oxide sedation on vestibular function.—An electro-nystagmographic study *J. Laryng.* 78, 830
- MOYER, A., 1961 Proc. of the International Symposium on problems of Otoneurology *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 159 67
- SÄHLÉ, J. 1956 Electro-nystagmography in the caloric and rotatory tests. A clinical study *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 137
- 1961 Proc. of the International Symposium on problems of Otoneurology *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 5 suppl. 159
- STUART E. A. 1948 Quoted by McNally et al (1948)

Received February 11 1966

Dept of Otolaryngology The Institute of
Postgraduate Medical Education and
Research, Chandigarh India

He did not notice any difference in the duration of reaction between hot and cold stimulation in the reversed position whereas this existed in the normal position cold produced a longer duration nystagmus than the hot

These results show that position may have an effect on the response of the horizontal semicircular canal McNally *et al* (1948) quote the different studies of de Juan and Lorente de No and state that their results varied with the position of the animal's head in space

Jongkees felt two factors namely that influence of the otoliths and influence of vascular activity may be responsible, although his experiments could not settle the problem

Stuart (1948) postulated that gravity might act on the cupula thus making cold more effective than the hot but the effect will be cancelled on reversal of the head position

Vascular congestion

In the present study in prone position the person's head was kept lower than the heart level The venous congestion in the labyrinth may be a factor responsible

Cold irrigation gives rise to vasoconstriction and hot irrigation gives rise to vasodilation So if we presume that vascular congestion depresses the labyrinthine function then hot caloric irrigation should be a much weaker stimulus than the cold irrigation especially in the head-down position But our studies reveal no significant difference between the two responses.

McNally *et al* (1948) in their studies did not keep the head of the patient below the heart level but even then response in this position was less than in supine

Jongkees conducted tests with the head backwards (120°) but face upwards and observed no difference in response Jongkees also gave amyl nitrite to subjects and did caloric tests He observed that the influence of vasodilatation on the time of latency and the frequency of nystagmus seems to be nil but the nystagmus is strong and more easily measured because it starts and stops very abruptly Thus the available evidence does not seem to explain the lower response in face-down position on vasodilatation or vascular congestion alone

ACKNOWLEDGMENTS

We are deeply grateful to Dr G M Taneja, Professor and Head of the E.N.T Dept., Medical College Amritsar for his encouragement

ZUSAMMENFASSUNG

Um Ewalds zweiten Satz auszuwerten wurden vierzig normale junge Erwachsene in Rücken wie in Bauchlage kalorischen Untersuchungen unterzogen Es wurde Elektronystagnographie verwendet Die Nystagmuswerte zeigten individuelle Variationen welche in totalen Schwebungen und gesamtter Amplitude

objectives set out above. They emphasized the direction of infiltration but not the clinical extent of the tumor

The difficulty of adapting the TNM classification system to cancer of maxilla is that the surrounding structures are complicated and that the tumor cannot be observed directly because of the surrounding bone

Generally speaking, the maxillary cancer includes cancers of various structures (e.g., cancer of maxillary sinus, ethmoid sinus, frontal sinus, sphenoid sinus, nasal cavity upper lip buccal mucosa gums and hard palate) Concerning the last four the TNM classification system was recommended on 1 January 1963 by the U I C C. Therefore in this paper we discuss the TNM classification of cancer of paranasal sinuses

G. Mårtensson, the chairman of the Fire-side Conference on the "Classification of Maxillary Cancer" at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress, submitted to the congress a draft of a classification of "carcinoma of paranasal sinuses" according to the so-called TNM system of the U I C C. It was as follows

T Primary tumor

T Tumor localized only to the mucous membrane or to the periosteum

T Tumor causing the destruction of bone

T Tumor with minimal infiltration into other anatomical structures such as the floor of the orbit or the oral cavity

T Tumor with deep infiltration into other anatomical structures, such as the base of the skull, the pterygoid fossa or the cheek.

N Regional lymph nodes

N No palpable lymph nodes.

N Movable homolateral lymph nodes.

N Movable contralateral or bilateral lymph nodes.

N Fixed ipsilateral or bilateral lymph nodes

M Distant metastases

M₀ No evidence of distant metastases.

M Distant metastases.

In principle we agreed to their conclusion, but, as we stated at the conference a schematic illustration is preferable to such a simple and unsatisfactory description as T₀, T₁ and T₂ to show the borderplanes of extent degree of primary tumors. In Fig. 1 the dotted line shows the borderplane between T₀ and T₁ and the interrupted line between T₁ and T₂. If the extent of cancer in individual cases is drawn on this figure according to the clinical and radiological findings, the extent degree of the tumor infiltrates beyond the borderplane the extent being considered to belong to the higher degree

From 1957 to 1964 we treated 283 cases of maxillary cancer and have traced the condition of each patient at the end of each 12 month period. All these cases were confirmed histologically. The cases are divided as in

PROPOSAL FOR THE CLASSIFICATION OF CARCINOMA OF THE PARANASAL SINUSES

S SAKAI and Y HAMASAKI

Osaka Japan

*From the Department of Otolaryngology (Head Prof T Naito) University of
Osaka Medical School and the Department of Radiology (Head Prof
H Tachibana) University of Osaka Medical School Osaka*

226 patients with carcinoma of the maxillary and ethmoid sinuses who were treated in our hospital during the period 1957-64 were classified with regard to the clinical stages and the modes of treatment and the crude survival rates were reviewed. When treated with our routine combined method three-year crude survival rates for Stages I-II and Stage III were 47% (17/36) and 29% (10/34) respectively. The former when treated with radiation alone showed a three-year crude survival rate of 38% (10/26). When Stage III was treated with radiation alone the rate of 0% (3/50) was obtained and the rate was as poor as 7% (1/14) for Stage IV. The results suggest the rationality of our classification and our treatment method with the preoperative irradiation combined with the radical operation.

Recently a classification of the malignant tumors of maxilla has been proposed by some investigators in order to establish an international classification. At the committee meeting of the UICC, the classification of maxillary cancer by the TNM system remained pending. The subject was discussed at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress held at Tokyo in October 1965.

The objectives of the classification of malignant neoplasms recommended by the UICC are as follows:

- (a) to aid the clinician in the planning of treatment
- (b) to give some indication of prognosis
- (c) to assist in the improvement of the results of treatment
- (d) to facilitate the exchange of information between treatment centers, and
- (e) to assist in the continuance of investigations of human cancer.

In order to meet the above objectives, any classification should be simple and practical. Therefore the TNM system made by the committee was also focused upon the clinical extent of the disease or what has come to be known as the stage of the disease.

Of the earlier classifications of maxillary cancer few could meet the

objectives set out above. They emphasized the direction of infiltration, but not the clinical extent of the tumor.

The difficulty of adapting the TNM classification system to cancer of maxilla is that the surrounding structures are complicated and that the tumor cannot be observed directly because of the surrounding bone.

Generally speaking, the maxillary cancer includes cancers of various structures (e.g., cancer of maxillary sinus, ethmoid sinus, frontal sinus, sphenoid sinus, nasal cavity upper lip, buccal mucosa gums and hard palate). Concerning the last four the TNM classification system was recommended on 1 January 1963 by the U.I.C.C. Therefore in this paper we discuss the TNM classification of cancer of paranasal sinuses.

G. Mårtensson, the chairman of the Fire-side Conference on the "Classification of Maxillary Cancer" at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress, submitted to the congress a draft of a classification of carcinoma of paranasal sinuses" according to the so-called TNM system of the U.I.C.C. It was as follows:

T Primary tumor

T Tumor localized only to the mucous membrane or to the periosteum.

T Tumor causing the destruction of bone.

T Tumor with minimal infiltration into other anatomical structures such as the floor of the orbit or the oral cavity.

T Tumor with deep infiltration into other anatomical structures, such as the base of the skull the pterygoid fossa or the cheek.

N Regional lymph nodes

N No palpable lymph nodes.

N Movable homolateral lymph nodes.

N Movable contralateral or bilateral lymph nodes.

N Fixed ipsilateral or bilateral lymph nodes.

M Distant metastases

M No evidence of distant metastases.

M Distant metastases.

In principle we agreed to their conclusion, but, as we stated at the conference a schematic illustration is preferable to such a simple and unsatisfactory description as T₂, T and T to show the borderplanes of extent degree of primary tumors. In Fig 1 the dotted line shows the borderplane between T and T and the interrupted line between T and T. If the extent of cancer in individual cases is drawn on this figure according to the clinical and radiological findings, the extent degree of the tumor infiltrates beyond the borderplane the extent being considered to belong to the higher degree.

From 1937 to 1964 we treated 283 cases of maxillary cancer and have traced the condition of each patient at the end of each 12 month period. All these cases were confirmed histologically. The cases are divided, as in

PROPOSAL FOR THE CLASSIFICATION OF CARCINOMA OF THE PARANASAL SINUSES

S. SAKAI and Y. HAMASAKI

Osaka Japan

From the Department of Otolaryngology (Head Prof. T. Naito) University of Osaka Medical School and the Department of Radiology (Head Prof. H. Tachibana) University of Osaka Medical School, Osaka

226 patients with carcinoma of the maxillary and ethmoid sinuses who were treated in our hospital during the period 1957-64 were classified with regard to the clinical stages and the modes of treatment and the crude survival rates were reviewed. When treated with our routine combined method three-year crude survival rates for Stages I-II and Stage III were 47% (17/36) and 29% (10/34) respectively. The former when treated with radiation alone showed a three-year crude survival rate of 38% (10/26). When Stage III was treated with radiation alone the rate of 6% (3/50) was obtained and the rate was as poor as 7% (1/14) for Stage IV. The results suggest the rationality of our classification and our treatment method with the preoperative irradiation combined with the radical operation.

Recently a classification of the malignant tumors of maxilla has been proposed by some investigators in order to establish an international classification. At the committee meeting of the UICC the classification of maxillary cancer by the TNM system remained pending. The subject was discussed at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress held at Tokyo in October 1965.

The objectives of the classification of malignant neoplasms recommended by the UICC are as follows:

- (a) to aid the clinician in the planning of treatment,
 - (b) to give some indication of prognosis,
 - (c) to assist in the improvement of the results of treatment,
 - (d) to facilitate the exchange of information between treatment centers,
- and
- (e) to assist in the continuance of investigations of human cancer.

In order to meet the above objectives any classification should be simple and practical. Therefore the TNM system made by the committee was also focused upon the clinical extent of the disease or what has come to be known as the stage of the disease.

Of the earlier classifications of maxillary cancer few could meet the

objectives set out above. They emphasized the direction of infiltration, but not the clinical extent of the tumor.

The difficulty of adapting the TNM classification system to cancer of maxilla is that the surrounding structures are complicated and that the tumor cannot be observed directly because of the surrounding bone.

Generally speaking, the maxillary cancer includes cancers of various structures (e.g., cancer of maxillary sinus, ethmoid sinus, frontal sinus, sphenoid sinus, nasal cavity upper lip buccal mucosa gums and hard palate). Concerning the last four the TNM classification system was recommended on 1 January 1963 by the U.I.C.C. Therefore in this paper we discuss the TNM classification of cancer of paranasal sinuses.

G. Mårtensson, the chairman of the First side Conference on the "Classification of Maxillary Cancer" at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress, submitted to the congress a draft of a classification of carcinoma of paranasal sinuses" according to the so-called TNM system of the U.I.C.C. It was as follows:

T Primary tumor

T₁ Tumor localized only to the mucous membrane or to the periosteum.

T Tumor causing the destruction of bone.

T Tumor with minimal infiltration into other anatomical structures such as the floor of the orbit or the oral cavity.

T₄ Tumor with deep infiltration into other anatomical structures, such as the base of the skull, the pterygoid fossa or the cheek.

N Regional lymph nodes

N No palpable lymph nodes.

N Movable homolateral lymph nodes.

N Movable contralateral or bilateral lymph nodes.

N Fixed ipsilateral or bilateral lymph nodes.

M Distant metastases

M No evidence of distant metastases.

M Distant metastases.

In principle we agreed to their conclusion, but, as we stated at the conference a schematic illustration is preferable to such a simple and unsatisfactory description as T₁, T and T₄, to show the borderplanes of extent degree of primary tumors. In Fig. 1 the dotted line shows the borderplane between T and T and the interrupted line between T and T. If the extent of cancer in individual cases is drawn on this figure according to the clinical and radiological findings, the extent degree of the tumor infiltrates beyond the borderplane the extent being considered to belong to the higher degree.

From 1937 to 1964 we treated 283 cases of maxillary cancer and have traced the condition of each patient at the end of each 12 month period. All these cases were confirmed histologically. The cases are divided, as in

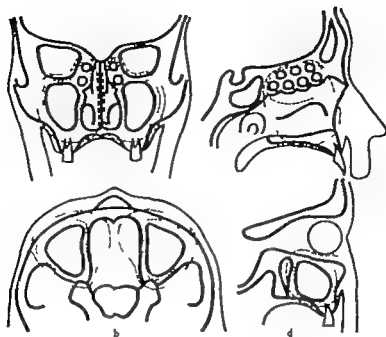


FIG 1 Extent and degree of carcinoma of the paranasal sinuses according to the classification proposed at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress. a Frontal section at a depth of 5 cm from the cheek, including the immediate retrobulbar point and the second premolar. b Horizontal section slightly lower than the German horizontal plane including the lower portion of nasal bone, zygomatic arch, sphenoid sinus and pterygoid process. c Sagittal section slightly lateralized from the median plane including frontal sinus, ethmoid sinus, sphenoid sinus, the root of inferior turbinate and the second premolar. d Sagittal section through the pupil including superior orbital fissure, pterygoid process, pterygopalatine fossa and the second premolar. Dotted line: The borderplane between T and T₁. Interrupted line: The borderplane between T₁ and T₂.

Table 1 according to the primary site of the tumor and 96% of them were found to originate in the maxillary sinus.

In our latest proposal for the classification of carcinoma of paranasal sinuses we modify the draft of the classification given at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress.

T Primary tumor

T₁ Tumor localized only in the paranasal sinuses

T₂ Tumor with minimal infiltration into the surrounding tissue. The

TABLE 1 Primary site of maxillary cancer in 283 cases

Maxillary sinus	273	(96%)	} 275
Ethmoid sinus	2	(1%)	
Nasal cavity	3	(1%)	
Hard palate	3	(1%)	
Frontal sinus	2	(1%)	
Total	283		

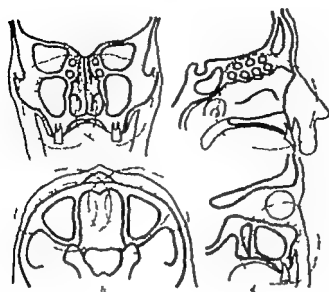


FIG. 2. Extension degree of carcinoma of the paranasal sinuses according to the classification with our proposal. The other explanations are the same as for Fig. 1

bone destruction of the posterior wall is strictly and the invasion into the nasal cavity is generously taken into consideration.

T_2 Tumor with deep infiltration into other anatomical structures. Radical operation is possible when combined with exenteration of orbital content, resection of masseter and removal of face skin

T Tumor with inoperatively extensive infiltration

Taking the metastasis into consideration four stages were determined. In Fig. 2, the borderplanes of extent degree of primary tumors are shown. According to both classification systems, the 275 cases are classified as in Table 2

TABLE 2. Comparison of both classifications with regard to the extent degree of the primary tumor and the clinical stage in 275 cases

	Class. I 8th Internat. Congress	Class. with our latest proposal
T	1	1
T	18	135
T	122	123
T	139	18
Stage I	1	1
II	13	126
III	113	113
IV	148	25

TABLE II *Treatment for maxillary cancer in our clinic*

Preoperative irradiation and radical operation	87	} 226
Irradiation alone	139	
Untreated or conserva- tively treated only	49	
Total	275	

We adopted the preoperative irradiation as advocated by Larsson & Mårtensson (Sweden) in 1956. The total dose of radiation was more than 4000 R with X ray, more than 6000 R with Cs 137 or about 8000 R with Co-60. The radical operation was performed about one month after the end of radiological treatment. In case the tumor was of superextensive type or the patient refused operation we continued the irradiation to the limit of skin tolerance. The distribution of 275 cases in each mode of treatment is shown in Table 3.

Here the 49 untreated cases are excluded since they died within one year. The crude survival rates of the 226 cases at the end of every year are shown in Table 4. The difference in the crude survival rates according to the clinical stages and the methods of treatment was clear-cut in our latest classification. Stage II responded well to all kinds of treatment. Stage III was satisfactorily treated with radiation and operation combined but poorly treated with radiation only and the prognosis of Stage IV was definitely unfavorable. The results suggest the rationality of our classification and mode of treatment.

TABLE 4 *Crude survival rates of the 226 cases at every one-year period with regard to the clinical stages and the treatment method*

Stage	I-II		III		IV	
	Radiat. and Operat.	Radiat. alone	Radiat. and Operat.	Radiat. alone	Radiat. and Operat.	Radiat. alone
Crude survival rat						
1 y	36/49 (73%)	38/49 (78%)	23/34 (68%)	32/72 (44%)	1/3	10/19 (53%)
2 y	19/39 (49%)	16/36 (44%)	14/34 (41%)	11/37 (30%)	1/3	3/16 (19%)
3 y	17/36 (47%)	10/26 (38%)	10/34 (29%)	3/50 (6%)	1/3	1/14 (7%)
4 y	10/27 (37%)	7/19 (37%)	8/26 (31%)	3/44 (7%)	0/1	1/12 (8%)
5 y	6/20 (30%)	0/17 (35%)	7/22 (32%)	3/34 (9%)	0/1	0/8 (0%)

TABLE 5 Comparison of the three-year crude survival rates of 163 cases according to the clinical stages judged by both classifications

Classification	Method of treatment	Stage			
		I	II	III	IV
At 8th Internat. Congress	Radiat. and Operat.	1/1	4/6 (67%)	12/29 (41%)	11/37 (30%)
	Radiat. alone	0/0	2/3	8/23 (35%)	4/14 (6%)
With our latest proposal	Radiat. and Operat.	1/1	16/35 (46%)	10/31 (32%)	3/3
	Radiat. alone	0/0	10/28 (36%)	3/10 (6%)	1/14 (7%)

We would like to exemplify the inconvenience of the TNM-classification provided at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress. According to the classification all surrounding bony walls of paranasal sinuses are equally estimated. For example, both the tumor with minimal infiltration into the anterior wall and that into the posterior wall are equally judged as T₂ degree. However the prognosis is evidently worse in the latter. In the classification, the extent judged as T₂ is so narrow that many cases belong to T and T compared with the few cases belonging to T₂. Besides, T includes those cases with circumscribed infiltration toward the inferior medial or anterior direction which can be operable as equally well as T₂. Some of the malignant tumors of gums and hard palate can be more easily treated and have far better prognosis than the malignant tumors of paranasal sinuses, in spite of the former's higher degree of T according to the TNM-classification by the U.I.C.C. We have to consider the metastasis in the same order so that the case judged as T₄ indicates as poor a prognosis as the case with distant metastasis, and one step of the extent degree of the primary tumor may be equivalent with metastasis of a movable lymph node. For this reason we re-evaluated the classification of carcinoma of the buccal cavity according to the U.I.C.C. The most important objectives of the classification recommended by the U.I.C.C. are to aid the clinician in the planning of treatment and to give some indication of prognosis. For this purpose it is necessary to design the classification so that the patients who need the same treatment and have the same prognosis belong to the same group. Therefore we devised a classification of maxillary cancer and furthermore, in order to be precise and meet practical requirements, a schematic presentation was adopted as above-described.

For comparison of both classifications, the three-year crude survival rates of the cases are shown in Table 5 where the 163 cases are divided according to the method of treatment and their clinical stages judged by each classification. With our proposal for the classification, the crude survival rates in the cases of stage I-II and Stage III treated with the combined method, is relatively satisfactory but the rates in the cases of

TABLE 3 *Treatment for maxillary cancer in our clinic*

Preoperative irradiation and radical operation	87	} 226
Irradiation alone	139	
Untreated or conserva- tively treated only	49	
Total	275	

We adopted the preoperative irradiation as advocated by Larsson & Mårtensson (Sweden) in 1956. The total dose of radiation was more than 4000 R with X ray, more than 6000 R with Cs 137 or about 8000 R with Co-60. The radical operation was performed about one month after the end of radiological treatment. In case the tumor was of superextensive type or the patient refused operation we continued the irradiation to the limit of skin tolerance. The distribution of 275 cases in each mode of treatment is shown in Table 3.

Here the 49 untreated cases are excluded since they died within one year. The crude survival rates of the 226 cases at the end of every year are shown in Table 4. The difference in the crude survival rates according to the clinical stages and the methods of treatment was clear-cut in our latest classification. Stage II responded well to all kinds of treatment. Stage III was satisfactorily treated with radiation and operation combined but poorly treated with radiation only, and the prognosis of Stage IV was definitely unfavorable. The results suggest the rationality of our classification and mode of treatment.

TABLE 4 *Crude survival rates of the 226 cases at every one-year period with regard to the clinical stages and the treatment method*

Stage	I-II		III		IV	
	Radiat and Operat.	Radiat alone	Radiat and Operat.	Radiat alo	Radiat. and Operat.	Radiat lon
Crude survival rat						
1 y	36/49 (73%)	36/49 (78%)	23/34 (68%)	42/72 (41%)	1/3	10/10 (53%)
2 y	19/39 (49%)	16/36 (44%)	14/34 (41%)	11/57 (19%)	1/3	3/16 (19%)
3 y	17/36 (47%)	10/26 (38%)	10/34 (29%)	3/50 (6%)	1/3	1/14 (7%)
4 y	10/27 (37%)	7/19 (37%)	8/26 (31%)	3/44 ()	0/1	1/12 (8%)
5 y	6/20 (30%)	6/17 (35%)	7/22 (32%)	3/34 (9%)	0/1	0/8 (0%)

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS DURING THE VARIATION OF A FORCE FIELD ACTING IN THE MID-FRONTAL PLANE

U BRANDT and E. FLUOR
Stockholm, Sweden

*From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Bjarstedt) Karolinska
Instit 1st, and the Department of Otolaryngology (Head Prof C A Hamberger)
Karolinska Sjukhuset, Stockholm 60*

Applying a previously described centrifuge-test method the changes of position in space along three axes of an observed target in an otherwise dark room were recorded. Ten subjects were positioned heading forwards (HF) with the head tilted to the centre of the centrifuge. In order to separate directional and magnitudinal factors inherent in the produced force field the procedure was repeated with the same subject in three positions of tilt: the frontal plane (erect-HF and tilted 30° inwards-HF 30° and tilted 30° outwards-HF 30° outw). Using an infrared (IR) technique on eye was filmed, and its torsional position evaluated concurrently along the same three axes, simultaneously with the subjective data recorded. The increase in the angle formed between resultant force and physical vertical (angle Φ) generally produced an apparent clockwise rotation of the phenomenal horizontal in the two positions HF 30° inw and HF 0° tilt, in a clear positive relation to the relative direction and also to the magnitude of the force field. The great uncertainty of reports in position HF 30° outw did not permit the same conclusions. Simultaneously counterrotation of the eye was detected around its line of sight, in the opposite direction to the initial tilt and to the angular displacement of the horizontal. The amount of counterrotation was much inferior in size to the angle of tilt and to the subjective phenomenon and—at least in the erect and inward tilted positions—in definite relation to both directional and magnitudinal factors. Certain discrepancies in the pattern of subjective and ocular response registered both in the rolling plane (Z axis) and along the two other axes in elicited (X and Y) suggest that the two types of response may be distinctly separated reactions to the same mechanical stimulus.

Among the positions occupied by the subjects in two preceding experiments (Brandt & Fluor 1966 *b* and *c*) that which permits the resultant vector to act in the mid-frontal plane of the subject's head offers interest in particular for several reasons. The effect on man registered in different ways, at an increasing degree of lateral tilt, has been subjected to numerous analyses and has given rise to many deductions regarding the operation

Stage III treated with the irradiation alone, and Stage IV are poor while the few differences according to the stages and the treatment is shown by the classification proposed at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress

ZUSAMMENFASSUNG

220 Fälle von Oberkieferkrebs, der sich primär in der Kieferhöhle bzw. Siebbeinhöhle entwickelt wurden von 1957 bis 1964 in unserer Klinik behandelt, und wir setzen die Überlebensrate in Relation zu klinischen Stadien und Behandlungsmethoden. Wenn man mit kombinierter Methode behandelte war die 5jährige Überlebensrate bei den Fällen in Stadien I-II bzw. Stadium III jeweils 47% (17/36) bzw. 29% (10/34). In Stadien I-II bei ausschliesslicher Bestrahlung zeigt sich ein besseres Resultat 38% (10/26) dagegen im Stadium III bei ausschliesslicher Bestrahlung ist das Resultat viel schlechter 6% (3/50) sowie im Stadium IV 7% (1/14). Der Unterschied in den Überlebensraten in Stadien und Behandlungsmethoden bestätigt die Richtigkeit unserer Klassifikation sowie Behandlungsmethodik.

REFERENCES

- BACLESSE, F. 1932 a: Les Ca du sinus maxill. de l'ethmoïde et des fosses nasales. *Ann. Otolaryng.* (par.) 69 485.
 — 1932 b: Intérêt du radiodiagn. dans les tumeurs ethmoïdales. *Ann. Otolaryng.* (par.) 69 720.
 DALLEY, V. M. 1939. Malignant disease of the antrum. *Brit. J. Radiol.* 32 378.
 DODD, G. D. 1939. The systematic use of tomography in the diagnosis carcinoma of the paranasal sinuses. *Radiology* 72 379.
 LARSSON, L. G. and MÄNTEVÄNEN, G. 1954: Carcinoma of the paranasal sinuses and the nasal cavities. *Acta Radiol.* (Stockh.) 42 147.
 OXENRE, G. 1933. Malignant tumor of the maxillo-ethmoidal region. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 19 1.
 SAKAI, S., and HAMASAKI, Y. 1964: Unsere Methodik zur Behandlung des Oberkieferkrebses. *Arch. Oh. Nas. Kehlkopfheilk.*, 183 442.
 SIMON, G. A. 1963. Cancer of the maxillary sinus: clinical classification and management. *Ann. Otol.* 72 1050.
 TACHIBANA, H. 1966: Über die Strahlentherapie von Kopf und Hals tumoren. *Deutscher Röntgenkongress 1965*. Part B, 15. Urban & Schwarzenberg.
 WUSTROW, F. 1963. Die Tumoren des Gesichtsschädels. S. 210, Urban & Schwarzenberg.
 ZANK, F. 1963. 25 Jahre Behandlung bösartiger Geschwülste der Nase und Nebenhöhle in Jena und ihr Ergebnis. *Z. Laryng. Rhin. u. Otol.* 9 613.
 Malignant tumors of the buccal cavity, the pharynx and the larynx. Research Commission Committee on Head and Neck Classification and Applied Statistics, 1963-1967. U.I.C.C., 1963.

S. Sakai M.D. Dept. of Otolaryngology
 University of Osaka Medical School
 Fukushima-ku, Osaka, Japan

Received May 10 1966

possible effect of training or habituation, they had not participated more than a few times in any type of centrifuge experiment, and had no flight practice.

During the various trials, they were consistently fixed heading forwards (HF) in the direction of motion of the centrifuge which rotated in a counterclockwise direction. Each subject was investigated in three runs, denoted as "chair not tilted (HF 0 tilt) with the subject in a strictly vertical position, chair tilted 50° inwards" to the centre of the centrifuge (HF 50° inw) and "chair tilted 50° outwards" (HF 50° outw). The angle of tilt (α) was the angle formed between the median sagittal plane of the head and the physical vertical.

No consideration was paid to the order in which the different positions were tested. A certain system was, however, applied regarding this order to permit an equal distribution between the first, second and third attitudes. Six steps including the first one, with the centrifuge at a standstill with an increasing and previously determined amount of produced angle ϕ were tested in each subject and in each position. These steps were 0 (static conditions), 5-15°, 25-30°, 35-40°, 50-55° and approximately 65°, this maximum being subject to some variation, due to the impossibility of stopping the centrifuge at exactly the same angle ϕ . Between the steps, the change in velocity was reduced to a minimum (produced angular acceleration < 0.5 /sec). When the test was finished, the centrifuge was rapidly decelerated. No recording was made during this phase.

The recording of readjustments and IR filming were carried out in exactly the same way as in the description of the method (Brandt & Fluur 1966a). The technique of registration was that reported in a previous paper (Brandt & Fluur 1966b) with application of a similar method of notation and graphical presentation. The absolute zero for the adjustments and the ocular changes was defined as the conditions appearing for each subject in the strictly vertical position (HF 0 tilt) with the centrifuge at a standstill (static) and with his gaze on the target on the camera objective the indicator being placed by him horizontally and at a corresponding level.

RESULTS

In view of the position occupied by the subjects, our interest was focused on the changes occurring in the rolling plane (along the Z axis).

Changes Along the Z Axis (Table 1)

Subjective response

In all subjects, the stepwise slowly increasing angle ϕ produced an effect on the direction of the phenomenal or gravito-inertial horizontal. Thus, they were aware of an apparent torsion in a clockwise (positive)

of physiological factors as determinants of the equilbral process (e.g. Aubert, 1801; Witkin & Ash, 1948; Mann, Berthelot Berrv & Danterive 1949; Passey & Ray 1950; Wapner & Werner 1955; Graybiel & Woellner 1958; Möller 1961; Bauermeister 1964; Davies & Leytham 1964; Miller & Graybiel 1964).

The countertorsion¹ of the eye, for example—which is considered as a significant signal of otolithic origin—is obtained with devices which permit tilting the subject laterally and forms the basis of many methods of investigation.

It can be emphasized that physically speaking there is no difference between the two possible ways in which the mechanical stimulus can be applied. These consist of tilting the subject (laterally fore-and-aft or in intermediate planes) or of attaching him rigidly to a centrifuge, an eccentric rotation chair or a parallel swing implying in both cases that he is exposed to the result of the produced forces and the earth's gravitational force.

As pointed out by Howard & Templeton (1966) these procedures can be regarded as identical in their effect on any person. Although it is, in fact, merely a question of practicability and expense, we believe that in labyrinthine studies, centrifugation has more to offer than the tilting room and tilting chair. In centrifugation an important factor is introduced, namely the magnitude of the acting force. This magnitude can by appropriate measures, be submitted to determined variations, whereas the simple tilt only alters the direction of gravity in relation to the subject, gravity evidently remaining constant.

PRESENT INVESTIGATION

The aim of the present investigation was to apply a centrifuge-test method described in a previous article (Brandt & Fluor 1966a). It consists of recording the apparent change of position in space of a target in an otherwise dark room, and of the ocular displacements occurring simultaneously. The two responses are then correlated to a presented force field, defined as to its direction and magnitude acting laterally from one side of the subject, seated rigidly fixated at a given distance from the centre of the centrifuge.

MATERIAL AND METHODS

Ten naïve subjects were used. They fulfilled the criteria of state of health, age and motivation applied in the whole investigation. To avoid a

¹According to Howard & Templeton (1966) the term *count rolling* (lithal translation of the German *Augenrollung*) should be discarded in favour of *countertorsion*. In English, the word "rolling" denotes the rotation of a circle or sphere on its surface which is not the idea conveyed here.

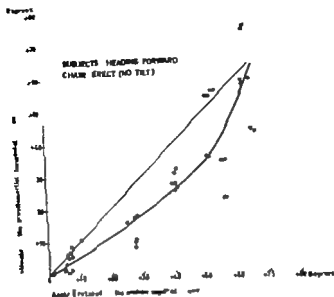


FIG. 1 Postural perceptions of the apparent horizontal (changes along the Z axis) with the subject in the erect position.

the highest value of ϕ (65°) produced an apparent torsion amounting to a mean 55° (although with marked individual variations)

Subjects positioned HF 50 inwards The subjective response to the acting resultant force—this direction being indicated as the algebraic sum of the initial tilt ($\alpha = -50^\circ$) and angle ϕ —appeared as a progressive decrease in the initial tilt, visualizing the turn in a clockwise direction of the indicator (Fig. 2). The majority of the group (7 of 10 subjects) reported this apparent turn in angular values inferior to the theoretical horizontal (oblique line) but the convexity of the curve $Z = f(\phi)$ was less marked than in the erect position (cf Fig. 0) whereas on an average the corrections obtained for the highest values of ϕ were of the same order.

An interesting situation arises when the resultant vector coincides with the plane of reference (the sagittal plane). At this moment, the initial tilt has been fully compensated, since the resultant force is directed in the longitudinal axis of the body and the phenomenal horizontal should correspond to a direction at right angles to the result. Nevertheless, the adjusted "horizontal" remains—with a few exceptions—in the "negative area" with values from -10° to -15° . When the plimeter then crosses the plane of reference, and the relative angle of incidence becomes positive it is found that only three subjects are able to put their indications into the positive area, whereas the remainder continue to underestimate.

Subject positioned HF 50 outwards It is apparent that, in this un-

TABLE 1 Comparison between average settings and torsional positions (in $^{\circ}$) of the eyeball along the Z axis

Tests heading forwards in three positions (10 subjects) The data are referred to absolute zero (see text) and to the relative direction of the resultant vector to the same plane of reference

	α	$\alpha + (5-15)$	$\alpha + (25-30)$	$\alpha + (35-40)$	$\alpha + (50-55)$	$\alpha + 65$
Subject						
M	-50	-40.8	-31.2	-24.6	-10.6	+5.0
S.D.	± 0	7.0	11.1	15.0	4.2	2.3
Eyeball						
M	+5.7	+5.8	+3.6	+1.0	-2.5	-4.7
S.D.	1.0	1.6	2.0	1.0	1.7	2.1
Subjects tilted 80° inwards ($\alpha = -50^{\circ}$)						
Subject						
M	-	+3.1	+10.7	+21.9	+51.3	+54.7
S.D.	-	2.6	3.5	9.3	8.2	13.
Eyeball						
M	-	-2.1	-4.0	-6.4	-6.4	-2.8
S.D.	-	1.0	1.3	1.6	1.2	1.5
Subjects seated erect ($\alpha = 0^{\circ}$)						
Subject						
M	+50	+58.3	+68.7	+67.8	+105.0	+135.6
S.D.	± 0	7.7	8.4	12.1	10.5	20
Eyeball						
M	-5.5	-5.0	-4.5	-1.9	-1.4	-2.0
S.D.	-1.1	1.3	0.9	1.2	1.1	2.5
Subject tilted 80° outwards ($\alpha = +50^{\circ}$)						

direction of the observed indicator. On the whole the development of these subjective responses was not equivalent for the three positions. In order to obtain a comparative basis the system proposed was applied in the graphical presentation where an oblique line represents the horizontal evaluated in accordance with the mechanical conditions presented.

Subjects positioned HF O tilt. At the lowest inclination of the resultant vector and at moderate inclinations, the readjustments remained below the oblique line (Fig. 1). With an increase in the angle of incidence of the resultant force (because the angle of initial tilt = 0 this angle is, in the relevant position equal to angle Φ) the estimates showed a clear tendency to reach this line and, in some cases, to surpass it. In each individual response curve, as well as in the group result the quantity of reported roll as a function of angle $\Phi - \mathcal{F} = f(\Phi)$ —gave a characteristic appearance of convexity (cf Fig. 5). It can be noted that when Φ attained about 30° the average estimate was as low as of the order of 10° whereas

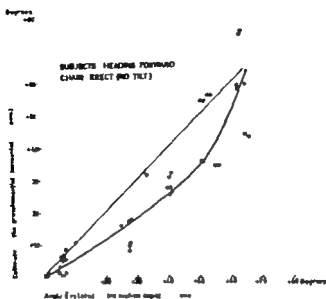


FIG. 1 Postural perceptions of the apparent horizontal (in degrees along the X -axis) with the subjects in the erect position.

the highest value of ϕ (65°) produced an apparent torsion amounting to a mean 55° (although with marked individual variations).

Subjects positioned HIF 50 inwards The subjective response to the acting resultant force—this direction being indicated as the algebraic sum of the initial tilt ($\alpha = -50^\circ$) and angle ϕ —appeared as a progressive decrease in the initial tilt, visualising the turn in a clockwise direction of the indicator (Fig. 2). The majority of the group (7 of 10 subjects) reported this apparent turn in angular values inferior to the theoretical horizontal (oblique line) but the convexity of the curve $Z = f(\phi)$ was less marked than in the erect position (cf. Fig. 6) whereas on an average the corrections obtained for the highest values of ϕ were of the same order.

An interesting situation arises when the resultant vector coincides with the plane of reference (the sagittal plane). At this moment, the initial tilt has been fully compensated, since the resultant force is directed in the longitudinal axis of the body and the phenomenal horizontal should correspond to a direction at right angles to the result. Nevertheless, the adjusted "horizontal" remains—with a few exceptions—in the "negative area" with values from -10° to -15° . When the plimeter then crosses the plane of reference and the relative angle of incidence becomes positively tilted and that only three subjects are able to put their indications into the positive area, whereas the remainder continue to underestimate.

Subjects positioned HIF 50 outwards It is apparent that in this un-

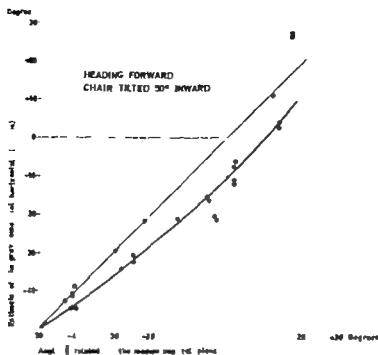


FIG 2 Postural perceptions of the apparent horizontal (changes along the Z axis) with the subjects in a 50° inward tilted position

usual position the results are characterized by an amazing variability in response with differences of up to 80–90° between the subjects for the same stimulus (Fig 3 cf Fig 7). In half of the group no apparent turn was reported during the first “step” while the other half produced responses which greatly exceeded the evaluated horizontal (oblique line). The variation in response seemed to increase in a certain relation to the relative direction of the force field to the plane of reference. At the highest values of angle Φ certain subjects exceeded the oblique line by up to 60° implying that they interpreted their bodily position as being with the head directed almost upside down. The other subjects continued their underestimations, and remained below this line.

The development of the subjective response in the three positions is illustrated in Fig 4 which gives a good idea of the divergent results in the erect and inward tilted position on the one hand and in the outward tilted position on the other.

Objective response

The ocular changes in the rolling plane (counterrotation along the Z axis) and in the three positions are listed in Table 1 (“eyeball”) and are plotted on same graphic presentation as the subjective responses. The same unit (minutes of arc¹) has been used for the two responses, together

Converted to degree 1 the text

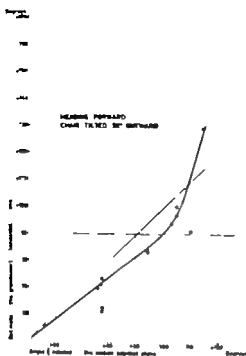


FIG. 3.

FIG. 3. Postural perceptions of the apparent horizontal in an outward tilted position.

FIG. 4. Comparison between the subjective responses (mean) in the three positions. Abscissa: relative direction of the resultant vector referred to the median sagittal plane—algebraic sum of tilt of initial tilt and angle ϕ .

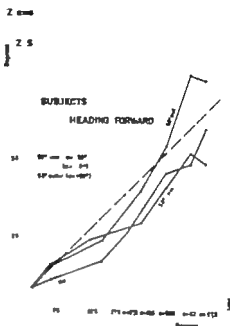


FIG. 4.

with the system of notation suggested. In addition, the *magnitude* of the current resultant vector is given (as a multiple of g).

Subjects positioned HF 0. In close relation to the produced apparent tilt of the horizontal in a clockwise direction, the increasing angle ϕ produced a torsion of the eye around its line of sight, and in the opposite direction to the subjective phenomenon (Fig. 5). This counter-torsion remained in a positive relation to angle ϕ and reached its highest value (mean 0.4) for the range of 40–50° of relative incidence of the force field. This was followed by a distinct reduction when this angle was further augmented, despite the progressive apparent tilt of the phenomenal horizon. A similar development of this turn was perceptible in all subjects, and a certain convexity of the curve $Z = f(\phi)$ was also discernible until the maximum torsional position was reached.

A slight, but discernible angular displacement occurred for the first steps, suggesting an "ocular" threshold below 10°.

Subject positioned HF 30 Inwards. Table 1 ("eyeball") and Fig. 6 disclose that, under ordinary gravitational conditions, the tilt itself (in a

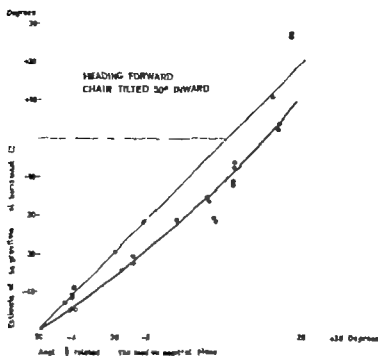


FIG 2 Postural perception of the apparent horizontal (changes along the Z axis) with the subjects in a 30° inward tilted position

usual position the results are characterized by an amazing variability in response with differences of up to 80–90° between the subjects for the same stimulus (Fig 3 of Fig 7). In half of the group no apparent turn was reported during the first step; while the other half produced responses which greatly exceeded the evaluated horizontal (oblique line). The variation in response seemed to increase in a certain relation to the relative direction of the force field to the plane of reference. At the highest values of angle Φ certain subjects exceeded the oblique line by up to 60° implying that they interpreted their bodily position as being with the head directed almost upside down. The other subjects continued their underestimations, and remained below this line.

The development of the subjective response in the three positions is illustrated in Fig 4 which gives a good idea of the divergent results in the erect and inward tilted position on the one hand, and in the outward tilted position on the other.

Objective response

The ocular changes in the rolling plane (counterrotation along the Z axis) and in the three positions are listed in Table 1 ("eyeball") and are plotted on same graphic presentation as the subjective responses. The same unit (minutes of arc¹) has been used for the two responses, together

Converted to degrees in the text

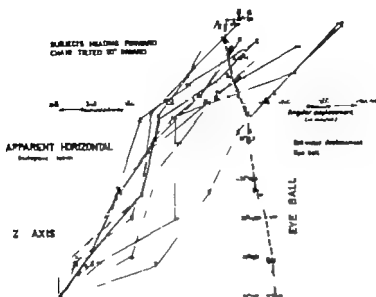


FIG. 6. Subject in 50° inward tilted position. Data as in Fig. 5.

Changes Along the Y (Table 2) and X Axes (Table 3)

Figs. 9 and 11 account for the subjective and ocular changes occurring simultaneously along these two axes. It is apparent that the subjective responses, when present, must be regarded as exceedingly poor. Consequently we considered it of little value to submit the few existing reports to systematic treatment. When any change was indicated along the relevant axes, this has been plotted, and mention is made of the lack of apparent displacement, which in itself is information.

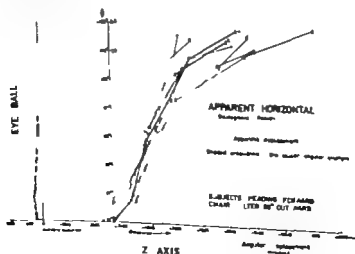


FIG. 7. Subject in 50° outward tilted position. Data as in Fig. 5.

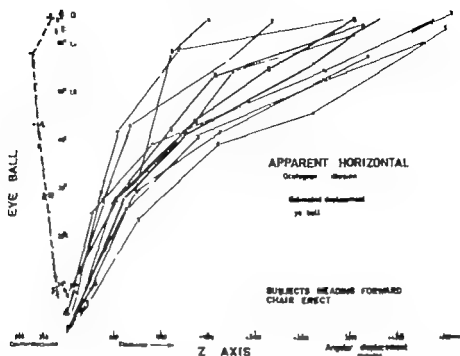


FIG 5 Graphic representation of the subjective (open rings) and ocular responses (filled rings) in the rolling plane referred to the direction and magnitude of the force field to the median sagittal plane. The changes are indicated in minutes of arc with suitable signs, denoting their direction. The subjective responses are identical with the "oculogravic illusion" (cf. text). Subjects in the vertical position.

counterclockwise direction) produced clockwise torsion of the eye in the rolling plane, and of the order of 6° (mean 5.7°). This was progressively reduced and was completely cancelled (the eye returned to zero position) when the resultant vector had the same direction as the longitudinal axis of the body. From this moment and with a further increase in angle ϕ the eye showed a distinct tendency to rotate in a counterclockwise direction, attaining an average of 4.7°. This shift in direction was not associated with a similar development of the subjective response which progressed in a clockwise direction without interruption.

Subjects positioned HF 50° outwards. Table 1 ("eyeball") and Fig. 7 illustrate that the body tilt from the physical vertical and to the right produced, already under static conditions, a counterclockwise turn of the eye in the rolling plane, this change being of the order of 5.5°. It is fully evident that, with increasing levels of angle ϕ , the initially induced torsion was progressively neutralized. Thus, the eye returned to its zero position despite the excessive inclination of the current force field to the plane of reference and the progressively increasing deviation of the apparent horizontal in a clockwise direction.

To summarize the foregoing observations, a general plot of the behaviour of the eye in the three positions, and of its torsional position related to zero, is given in Fig. 8.

TABLE 3. Comparison between average torsional positions (in °) of the eye ball along the X axis in the three positions

The data from the 10 subjects are referred to absolute zero and to the relative direction of the resultant vector in the same plane of reference.

		+ (5-15)	+ (25-30)	+ (35-40)	+ (50-55)	+ 65
M	-0.5	+0.8	+2.5	+4.1	+5.0	+4.3
S.D.	0.8	1.5	1.5	1.8	1.6	1.8
Subjects tilted 50° Inwards (= -50°)						
M	-	+0.8	+2.0	+3.3	+5.8	+8.0
S.D.	-	1.8	1.9	1.4	1.7	2.1
Subjects seated erect (= 0°)						
M	+1.0	+1.0	+1.7	+2.6	+4.3	5.9
S.D.	1.9	1.7	2.3	2.2	3.0	2.3
Subject tilted 30° outward (= +50°)						

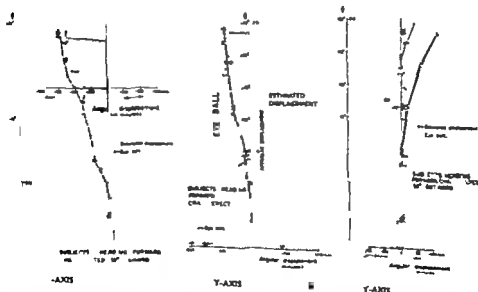


FIG. 3. Graphical representation of the subject (open rings) and oculi (filled rings) ranges along the Y-axis in accordance with the system proposed. Subjects tested in the three positions: I 50° inward tilt; II erect; III 30° outward tilt. The subjects report practically nil. The horizontal line indicates 1 minute of arc and referred to the direction of the resultant force in the plane of reference and to its magnitude (1 multiple of σ).

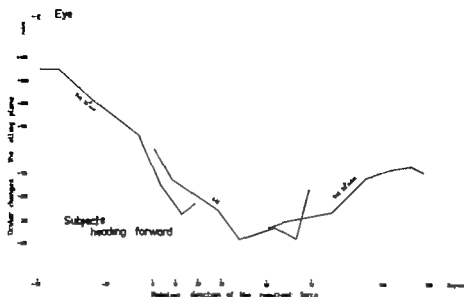


FIG. 8 Summary of the ocular changes along the Z axis in the three positions.

For the aforementioned reason the following description is confined to the ocular changes in the three positions.

Objective response along the Y axis

The data are listed in Table 2, and presented graphically in Fig. 9a, b and c. They disclose certain easily perceptible differences in the pattern of response. In the erect position (Fig. 9b) the footward directed ocular torsion gradually follows the increasing inclination of the plumb line and

TABLE 2 Comparison between average torsional positions (in $^\circ$) of the eye ball along the Y axis in the three positions

The data from the 10 subjects are referred to absolute zero and to the relative direction of the resultant vector to the same plane of reference

	α	$\alpha + (5-15)$	$\alpha + (25-30)$	$\alpha + (35-40)$	$\alpha + (50-55)$	$\alpha + 65$
M	-0.5	-1.2	-4.1	-8.3	-11.3	-14.1
S.D.	0.5	0.5	2.0	2.5	3.8	4.3
Subject tilted 60° inwards ($\alpha = -50^\circ$)						
M	-	-1.0	-2.5	-6.4	-7.7	-9.1
S.D.	-	0.5	1.0	0.9	1.5	1.8
Subject seated erect ($\alpha = 0^\circ$)						
M	+0.5	-0.5	-1.1	-1.1	-2.4	3.3
S.D.	0.5	0.9	1.3	1.8	3.4	3.5
Subjects tilted 50° outwards ($\alpha = +50^\circ$)						

TABLE 3 Comparison between average torsional positions (in °) of the eye ball along the X axis in the three positions

The data from the 10 subjects are referred to basal to zero and to the relative direction of the retina to vector to the same plane of reference

		+ (5-15)	+ (25-30)	+ (35-40)	+ (50-55)	+ 65
M	-0.5	+0.8	+2.5	+4.1	+5.0	+4.3
S.D.	0.8	1.5	1.5	1.8	1.6	1.6
Subjects tilted 50° inwards (= -50°)						
M	-	+0.8	+2.0	+3.3	+5.8	+6.0
S.D.	-	1.8	1.9	1.4	1.7	2.1
Subjects seated erect (= 0°)						
M	+1.0	1.0	+1.7	+2.6	+4.3	+5.9
S.D.	1.9	1.7	2.3	2.2	3.0	2.3
Subject tilted 50° outwards (= +50°)						

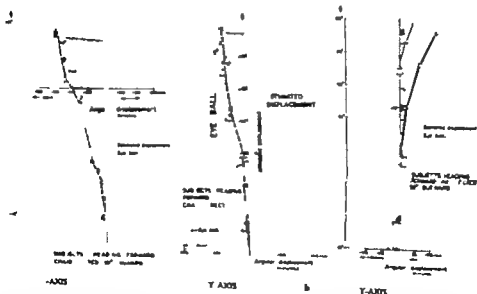


FIG. 9a, b. Graphs representation of the subject's (open rings) and oculi (filled rings) changes along the Y axis in accordance with the system proposed. Subjects tested in the three positions (50° inward tilt; b erect; 50° outward tilt). The subjects' report is practically 11. The changes are indicated in minutes of arc and referred to the direction of the result of force to the plane of reference and to its magnitude (1 multiple of G).

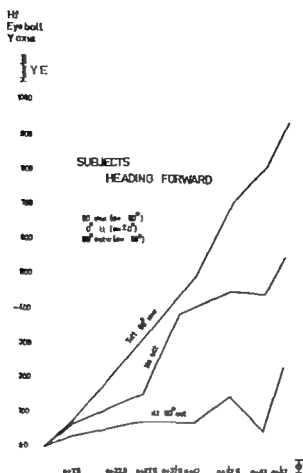


FIG. 10 Summary of the ocular changes along the Y-axis in the three positions, related to the (relative) direction of the resultant force (abscissa)

reaches its maximum (mean 9.1°) when angle $\phi = 65^\circ$. In the inward tilted position (Fig. 9a) a similar movement is seen to occur. It appears to be related not only to the relative direction, but also in a striking way to the magnitude of the current force field. It can be noted that when the initial tilt has been compensated, the angular displacement in this situation is of the same order as for the highest value of angle ϕ in the preceding position. In the two positions, the produced magnitude of g is completely different—in the erect position approximately 2.3 G as compared to 1.5 G in the inward tilted position. When angle ϕ is further augmented in the latter position the force field finally forms an angle of 15° with the plane of reference and its magnitude has reached its highest value. The corresponding torsional position of the eye indicates a higher value (mean 14.1°) than for the same accelerative force in the erect position.

When the subjects were then submitted to a similar stimulus in the outward tilted position (Fig. 9c) it is difficult to discern any system in the distribution of the individual results. In more than half of the subjects no change can be detected, while the others produced variable torsion in the order of 2–3°. In this position there is a remarkable lack

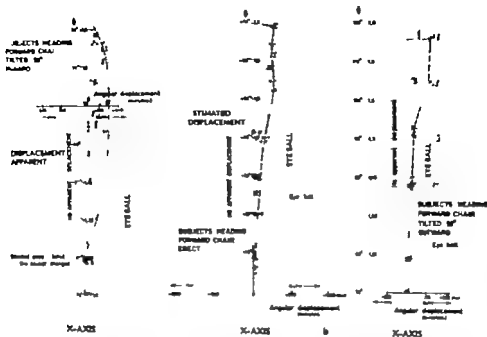


FIG. 11. a, b, c. Graphic representation of the subject's (pen rings) and ocula (filled rings) changes along the X axis in accordance with the system proposed. Subjects tested in the three positions (a = -50° inward tilt; b = erect; c = -50° outward tilt). The subject's reports are practically nil. The changes are indicated in minutes (vertical) and referred to the (relative) direction of the result at force of the plane of reference and to its magnitude (in multiples of 1).

of correlation between the pattern of response and the actual direction and magnitude of the acting force.

Fig. 10 summarizes the results obtained, and stresses the difference between the type of objective response in the three positions.

Objective response along the X axis (Table 3)

A study of Fig. 11 discloses that even if practically no report of any apparent sidewise displacement was recorded during the whole investigation, a torsion of the eye can be detected in all three positions. This movement was always directed outward (denoted, therefore, by a positive sign) and is positively related to the direction and size of the current resultant force. No definite difference can be established between the three positions. Thus, higher angular values were sometimes recorded in the erect position than in the two tilted ones. Moreover in the inward tilted position, the distribution of the individual results seems to be more random than in the other positions.

DISCUSSION

The 10 subjects exhibited similar subjective responses, in that they easily reported the changes of the phenomenal horizon in a meaningful

relation to the direction of the resultant vector. As shown by Graybiel & Clark (1962) and by one of us (Brandt, 1962) the underestimations for small angles of Φ and overestimations for large angles in the erect position are to be regarded as typical responses. The method used in the present study is, in certain respects—with its offsets and other psychophysical precautions—comparable to that proposed by Miller & Graybiel (1963) and yielded compatible results. The difference between the response with small and larger angles of Φ —a circumstance also illustrated by the convexity of the individual and mean $Z = f(\Phi)$ curves—cannot be related only to the direction of the resultant force and suggests that the magnitude of this force is also a contributory factor.

It must nevertheless be emphasized that even if the subjective responses are characterized by the same appearance of convexity when the subjects were placed in the inward tilted position their pattern is completely different in the outward tilted attitude. There is, in fact, an extreme variation which does not permit any conclusions about the relation between the produced reaction and the magnitude. Our presentation allows a strict comparison between the responses in respect to the *sle* of the force field, which—in view of the experimental conditions—develops similarly in the three positions. The other observation is the consistent underestimation of the phenomenal horizontal when the resultant acts in the longitudinal axis of the body, the head being kept in an exact prolongation of this axis. At this moment the dynamic situation must be regarded as identical to that when the subjects are incited to indicate their horizontal when seated erect in a tilting chair (which they normally do readily with up to 1° of error). The only difference between the two situations is the magnitude of the acting force which is 0.5 G more in the present dynamic situation than in the static state. These two observations—which do not seem to be explainable on physiological grounds alone—are examples of the possibilities offered by this method of separating the effect of directional and magnitudinal factors. This cannot in fact be done with devices commonly used in labyrinthine studies.

The lack of subjective responses, especially as regards the changes foot or headwards, is surprising. This applies particularly in the inward tilted position, where the increasing force acting more or less head to seat should reasonably elicit an apparent movement headwards (cf Brandt & Fluor 1966 *b* and *c*). The conclusion which can be drawn from these findings is that individuals, when acted on under these conditions by a force field from their side are capable only of reporting changes in the rolling plane whereas other specific indications remain highly uncertain and are almost nil.

On the other hand the ocular changes demonstrate more significant patterns of response. As a rule the torsion of the eye is in the same direction as the resultant vector or—according to the d'Alembertian point of view—in the opposite direction to the gravito-inertial force produced

This applies to the evaluated torsions along the Y and X axes, where a positive relation can, incidentally be detected between the quantity of torsion and the magnitude of the current force even if this relation is not as apparent in excessive relative obliquity of the force field.

As far as the torsional position in the rolling plane is concerned, the eye reacts by counter-torsion in the same way as it would to a simple tilt occurring in the frontal plane. In the relevant position, and with the present procedure fixation on the camera target cannot seriously influence this movement of the eye, since this proceeds around its line of sight. Nor can the fixation explain the quantitative difference between the objective and subjective responses, this development strongly indicating a close relation to the magnitude. Otherwise the two responses seem to progress in different ways, and in poor association. Consequently this apparent change cannot rationally be ascribed to the ocular rotation in the rolling plane which occurs simultaneously with the apparent angular displacement in the same plane and in the opposite direction, and which is greatly inferior in size. On the other hand, the differences between the two patterns of response are such that they seem to express two distinctly separated reactions to the same stimulus.

ZUSAMMENFASSUNG

Unter Anwendung in früher beschriebenen Zentrifugen-Test-Methode wurden die Positionsänderungen im Raum längs der drei Achsen eines beobachteten Gegenstandes in einer Dunkelkammer registriert. Zehn Testpersonen wurden kopfwärts in Lage gebracht, ihre linke Seite dem Zentrifugenzentrum zugewandt. Um die dem gegebenen Kraftfeld anhaftenden Richtungs- und Größensinformationen zu trennen wurde das Verfahren mit derselben Testperson in drei Neigungspositionen in der Frontalebene (aufrecht-HF 0° Neigung, 30° einwärts geneigt HF 30° bzw. 30° auswärts geneigt-HF 30° ausw.) wiederholt. Unter Benutzung einer Infrarot (IR) Technik wurde in Auge gefolgt und dessen Drehung gleichlaufend mit der drei Achsen simultan mit den subjektiv erhaltenen Daten ausgewertet. Die entstandene Winkelsumme zwischen der resultierenden Kraft und der physikalischen Vertikale (Winkel Φ) erzeugt in der Regel eine scheinbar rechtsläufige Drehung der phänomenalen Horizontalen in die beiden Positionen HF 30° bzw. HF 0° Neigung (in einem klar positiven Verhältnis zur relativen Richtung und auch zur Größe des Kraftfeldes). Die grosse Ungewissheit der Ablesungen in der Position HF 30° ausw. liess die gleichzeitigen Flaggerungen nicht zu. Simultan konnte eine Gegenrollung des Auges um 1/3 teil in die entgegengesetzte Richtung der anfänglichen Neigung und der Winkelerschließung der Horizontalen beobachtet werden. Der Umfang der Gegenrollung war im Vergleich zur Richtung des Neigungswinkels und des subjektiven Phänomens und in einem bestimmten Verhältnis zu sowohl den Richtungs- als Größensinformationen. Gleichwohl unterschieden sich die Muster subjektiver und okularer Reaktion wurden sowohl in der rollenden Ebene (Z-Achse) und längs der anderen beiden Achsen (Y und X) untersucht und lassen vermuten, dass es sich bei

den beiden Reaktionstypen um streng getrennte Reaktionen zum selben Stimulus handelt.

REFERENCES

- ALBERT H 1861 Eine scheinbare bedeutende Drehung von Objekten bei Neigung des Kopfes nach rechts oder links *Virchows Arch* 20 381
- BAUERMEISTER, M 1964: Effect of body tilt on apparent verticality, apparent body position, and their relation *J Exp Psychol* 67 142
- BRANDT U 1962 Reorientation and vestibular function. Comparison in human centrifuge between fighter pilots and non aviators. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 51 543
- BRANDT U and FLUUR, E., 1966 a: Postural perceptions and compensatory displacements of the eye in respect to a presented force field. Synchronous three-orthogonal registration *Acta Otolaryng* (Stockh.) 62 252.
- 1966 b: Postural perceptions and eye displacements produced by a resultant vector acting in the median sagittal plane of the head. I Responses along three axes by stepwise increasing ϕ with the subject heading centripetally in an erect and a tilted position *Acta Otolaryng* (Stockh.) (in press)
- 1966 c: Postural perceptions and eye displacements produced by a resultant vector acting in the median sagittal plane of the head. II Continuous responses along the Y axis with the subject in a vertical position, heading centripetally and centrifugally *Acta Otolaryng* (Stockh.) (in press)
- DAVIES, A D M and LETHBRIDGE, G W H 1964: Perception of verticality in adult life *Brit J Psychol* 55 315
- GRAYBIEL, A and CLARK, H 1962 The validity of the oculogravic illusion as a specific indicator of otolith function *Research report No 67 and NASA Order N R-67 U.S. Nav Sch. Aviat Med Pensacola, Fla*
- GRAYBIEL, A and WOELLNER, R C., 1958: A new and objective method for measurement of ocular torsion *Amer J Ophthalmol* 47 349
- HOWARD I P and TEMPLETON W B 1966 *Human Spatial Orientation* John Wiley and Sons, London, New York, Sydney pp 50, 197-199
- MARRAS, C W BERTHELOT BERRY N H and DAUTERIVE, H J 1949 The perception of the vertical in visual and non-labyrinthine cues. *J Exp Psychol* 39 535
- MÜLLER, E and GRAYBIEL, A 1963: Role of the otolith organ in the perception of horizontality Proj MR 005 13-6001 Subtask 1 Rep. N 80 U.S. Nav Sch Aviat Med Pensacola, Fla
- 1964: Magnitude of gravitational force an independent variable in egocentric visual localization of the horizontal Proj MR 13-6001 Subtask 1 Rep N 98 U.S. Nav Sch Aviat Med Pensacola, Fla.
- MÜLLER, G E 1961 Über das Aubertsche Phänomen *Z Psychol Physiol Sinn u Bew* 49 109
- PARKY G E., and RUSSELL J T 1950: The perception of the vertical. Adaptive effects in the adjustment of the visual vertical. Int Rep No 17 U.S. Nav Sch Aviat Med. Res and Tulane Univ
- WAPNER, S and WERNEK, H 1955: Gestalt laws of organization and organizational theory of perceptual effects of a symmetry induced by the effect of illusion on the position of the apparent median plane and apparent horizon. *Amer J Psychol* 58 255
- WITKIN, H A and ASCH S E., 1948 Studies in space relations III Perception of the upright in the absence of a visual field *J Exp psychol* 38 603

U Brandt M.D. Lab of Aviation Medicine
Karolinska Institutet St. Läk. Im 60
Sved n
E Fluur M.D. Dept of Otolaryngology
Karolinska Sjukhuset Stockholm 60
Sved n

Received December 5 1966

AN UNUSUAL CASE OF ADENOCARCINOMA OF THE NOSE

B. JAZBI

Copenhagen Denmark

*From the Department of Ot laryngology (Head J Falbe-Hansen)
Kommunehospitalet Copenhagen*

An unusual case of adenocarcinoma of the nose is described which began as a simple nasal polyp. Although clinically invasive microscopic investigations did not show any definite malignant changes until after 3 years. Despite vigorous attempts it did not respond to surgery or irradiation treatment. It showed progressive locally malignant changes but did not metastasize.

Adenocarcinomas of the nose are rare neoplasms which are usually less malignant than other carcinomas of the nose. They appear locally malignant (involving the septum and the neighbouring paranasal sinuses and an interesting feature of these tumors is the variable microscopic picture at different clinical stages of the growth. They very rarely if ever metastasize.

CASE HISTORY

A 63 year-old man was admitted in April 1960 complaining of nasal obstruction. The history revealed that the patient had had no ear nose or throat trouble in the past. There was no history of headache, severe colds or sinusitis until spring 1959 when he felt a blockage of the left nasal passage which gradually increased and later involved the right side. There was blood-stained mucopurulent discharge. He consulted an ENT specialist who diagnosed nasal polyps and removed them. The patient was relieved of his symptoms until August 1959 when more polyps were removed. The improvement lasted only 2 months and polypectomy had to be repeated in November 1959. This only produced transitory relief because he again developed a nasal obstruction which was total on the left and partial on the right side. There was no history of headache. Hearing was normal but the sense of smell had gone and the patient complained of dryness of the mouth because of oral respiration. He had lost 1 kg weight in the 2-4 week before he was seen in our department.

ON EXAMINATION

Examination of the nose showed no abnormality on the right side except a slight deflection of the septum towards the right. On the left side the

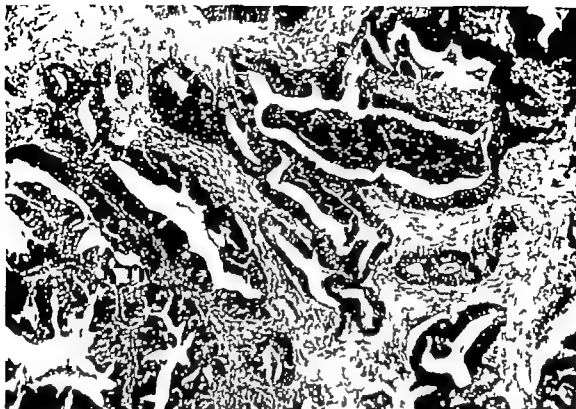


FIG. 1 Adenocarcinoma of the nose—well-differentiated—showing moderate irregular glandular arrangement. The nuclei of the heaped up columnar epithelium are in variable positions and there are mitotic figures present.

vestibule was completely filled with greenish yellow pus. Suction revealed the nasal cavity to be occluded by a granulating tumor mass which bled on touching. Posterior rhinoscopy showed the left choana to be completely filled with tumor mass but the right choana was free.

Nothing abnormal was detected on examination of the rest of the body. Colour index, haemoglobin and blood picture were within normal limits. E.S.R. was 38 mm/hour.

The x-ray of the nose and paranasal sinuses revealed "Marked clouding of all the sinuses including sphenoidal sinuses. There is an abnormal shadow in the nasal cavity and also there appears to be atrophy of the conchae and probably partial deflection of the nasal septum. On the whole the picture resembles that of multiple nasal polypi accompanied by severe sinusitis."

Four days later the polypi were removed and left intranasal ethmoidectomy performed. Microscopy of the polypi showed "nasal polypi with superficial precancerous epithelial changes and moderate sub-acute inflammation of simple type."

The patient was discharged after a week and seen at the Radium Station and it was decided that there was no justification for radium treatment at that moment. But 4 months later the patient returned to us again with his usual complaints plus bouts of sneezing about six times a

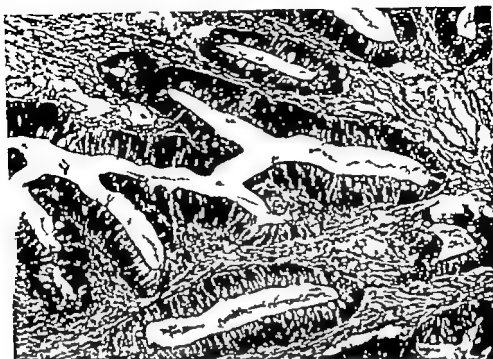


FIG. 2. Showing detail of well-differentiated adenocarcinoma of the nose.

day accompanied by purulent and sometimes even blood-stained secretion from the nose but no epistaxis. This time removal of pus after suction revealed nasal polyp on the left side while the right side appeared normal. The polyp was removed and sent for microscopy which showed "severe papillary adenomatous changes in the respiratory epithelium with scattered areas of severe precancerous changes possibly beginning to undergo malignant change."

This time x-ray of the sinuses showed blurred contours of the orbital wall on the left side giving rise to a suspicion of tumor formation with bone destruction.

Although histology did not show malignancy on clinical grounds the patient was given telecobalt (3903 r) treatment from 10.9 to 15.10.1960 but in spite of this he returned 2 months later with similar complaints and in addition left-sided headaches.

A radical operation was then performed on the left ethmoidal, frontal and maxillary sinuses. Tumor mass was found extending from the base of the cranium to the orbit and encroaching on the ethmoidal cells and there was thick pus in the frontal and ethmoidal sinuses. In the left ethmoidal sinus four gold tubes, each containing 10 mg radium emanation, were placed in the most suspicious areas for 6 hours. This gave the patient about 8 months of freedom after which he again came back with a nose blocked by a tumor mass.

On three subsequent visits the tumor mass was removed but on the fourth time the right nostril was found to be involved and the tumor was removed from the right side also. Histology again showed only precancerous changes but no definite malignancy.

In 1962 the patient was seen and discussed again at the Radium Station. It was agreed that the tumor mass was probably resistant to telecobalt and so it was decided that a cytotoxic drug should be tried instead. Treatment commenced with Methotrexate 5 mg daily for 21 days. This was followed by a week's interval and then a further 4-week course was given but in spite of vigorous treatment surgically and the use of radiotherapy no fruitful results were gained and the patient kept coming to the hospital regularly at 3-5 month intervals for surgical removal of the tumor mass, being subjected to a total of 21 operations in six years.

During this time no biopsy showed definite malignant change until February 1966 when the patient came back to the hospital with his usual symptoms. The tumor mass was removed from both sides of the nose. The septum was found to be eroded by the growth and the paranasal sinuses were filled with the tumor mass which looked more suspicious than before. Microscopic examination of the last specimen showed "a well differentiated invasive adenocarcinoma with a good deal of necrosis and secondary infection. This also showed like previous biopsies areas of papillary adenomatous pattern."

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein ungewöhnlicher Fall von Adenocarcinom der Nase beschrieben der wie ein gewöhnlicher Nasenpolyp zu wachsen begann. Obwohl klinisch inaktiv zeigten mikroskopische Untersuchungen erst nach 5 Jahren definitiv maligne Entartung. Trotz heftigen Versuchen sprach er nicht auf chirurgische oder Strahlenbehandlung an. Er zeigte progressive lokale Entartung aber er metastasierte nicht.

ACKNOWLEDGMENTS

I wish to thank Dr. Hemming Poulsen of the Institute of Pathology, Kommunehospitalet for his kindness and co-operation in making sections and photographs. My special thanks are due to Professor I. Friedmann of the Institute of Laryngology & Otology, Gray's Inn Road, London for his kind help, opinions and providing microphotographs on the last specimen.

REFERENCES

- FRIEDMAN, I. Personal communication.
Atlas of Tumor Pathology, section 4, 1964 (U.S. Armed Forces Institute of Pathology).
Dept. of Otolaryngology, Kommunehospitalet, Copenhagen, Denmark.
Received July 29, 1966.
Acta Otolaryng. 63

VALIDITY OF MEASURES OF CALORIC TEST RESPONSE

R. HINCHCLIFFE
London, England

From the Institute of Laryngology and Otology, University of London

The duration and the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot and cold stimuli in the caloric test were correlated with the auditory threshold for the one hundred ears of a consecutive series of fifty cases of Menière's disease. The highest correlations were observed to occur with respect to the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot thermal stimulus. A principal component analysis showed the other measures (nystagmus duration and responses to the cold stimulus) of the caloric response to have high loadings on principal components other than Component I.

INTRODUCTION

Evidence has been presented to indicate that the caloric test performed with the eyes closed and using an electro-oculographic recording could probably afford more valid measures of vestibular function than the conventional clinical test performed with the eyes open and fixating (Hinchcliffe 1967). However even if we are agreed to performing the caloric test in this particular way it is still controversial as to which particular index of response we should use. As indices of response the duration of induced nystagmus, the maximum velocity of the slow phase, the beat frequency and the amplitude of a nystagmus all have their proponents. Moreover as the previous paper showed, one of the two composite indices of vestibular response i.e. directional preponderance is not a pure measurement even when this composite index has been calculated from measurements determined electro-oculographically with the eyes closed. It therefore behoves us to consider the validity of the various indices of the caloric response and attempt to do this for simple indices, such as the response of one ear to one particular thermal stimulus instead of considering a composite index.

Since the two principal measurements that are contending for pride of place are the duration of nystagmus and the maximum velocity of the slow component it would be appropriate for us to correlate these particular measures with some other independent measure of labyrinthine function.

This study was supported by grant from the Medical Research Council (G. 963/132 B).

It can be postulated that in some pathological process that is common to both the auditory and vestibular parts of the labyrinth impairment of function of the vestibular labyrinth should go to some extent hand in hand with impairment of function of the auditory labyrinth. Consequently with such a pathological process, for example Menière's disease, a significant correlation should be found between valid measures of vestibular function and valid measures of auditory function. Moreover one would presume that measures of vestibular function that had a higher validity would show higher correlations with the valid measures of auditory function.

PROCEDURE

For the purposes of this study the data on a series of fifty consecutive patients who were diagnosed as suffering from "Menière's disease" by otologists at the Royal National Throat Nose and Ear Hospital London were analysed. Each patient had had a determination of auditory thresholds by conventional pure tone audiometry and a caloric test had been performed with the eyes closed and with electro-oculographic recordings. Mental activity had been ensured during the test. For each ear and for each thermal stimulus the duration of the induced nystagmus and the maximum velocity of the slow phase were calculated.

For the hundred ears of this series of fifty patients product moment correlation coefficients were obtained for the auditory thresholds at each of six frequencies and the corresponding measures of duration and maximum velocity of the slow phase of the nystagmus resulting from both the hot and the cold stimuli. These results are shown in Fig 1. A Hotelling principal component analysis (1933) of the ten measures of labyrinthine function in this particular study was obtained. These ten measures were the hearing levels at 250 500 1000 2000 4000 and 8000 Hz, duration of nystagmus induced by the hot stimulus, maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot stimulus, duration of nystagmus induced by the cold stimulus and the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the cold stimulus. These results are shown in Table 1.

DISCUSSION

Fig 1 shows that the highest correlation that was obtained for an index of vestibular function is with respect to the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot thermal stimulus. This measure shows correlation coefficients consistently and appreciably higher than those that obtain for the other indices of vestibular function. In contrast the correlations obtaining for the duration of nystagmus induced by the cold thermal stimulus, i.e. probably the most universally used index of vestibular response barely attain significance level.

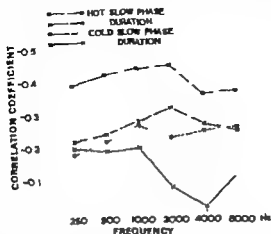


FIG. 1 Graph showing correlation of maximum velocity of the slow phase of nystagmus induced by the hot thermal stimulus, of the duration of nystagmus induced by the hot thermal stimulus, of the maximum velocity of the slow phase of nystagmus induced by the cold thermal stimulus and of the duration of nystagmus induced by the cold thermal stimulus with the auditory threshold at various frequencies.

Table 1 shows that Principal Component I shows very high loadings on the auditory threshold at all frequencies, but on one index only of vestibular response i.e. the maximum velocity of the slow phase of the hot-induced nystagmus. Moreover all the auditory threshold measurements and the maximum velocity of the slow phase of the hot induced nystagmus show their highest loadings with respect to this Component I (It is to be noted that we expect negative loadings on the caloric test results since here we are not measuring the degree of vestibular loss, but the degree of residual activity). Principal Component II shows high loadings on both the duration and the maximum velocity of the slow phase of the cold-induced nystagmus. Principal Component III shows high loadings on the nystagmus duration for both the hot and the cold stimuli. Principal Component IV shows a high loading on one measurement only i.e. the duration of the hot induced nystagmus. Principal Component VI shows significant loadings on both the 2000 Hz and the 8000 Hz measurements, but in opposite direction.

The following interpretation of these components is suggested. Principal Component I is an index of the severity of the pathological process in producing vestibulo-auditory dysfunction. Principal Component II since it affects the cold caloric stimulus only is probably an index of the activity of the contralateral vestibular apparatus. It is to be remembered that only the hot stimulus merit the word "stimulus" since the cold "stimulus" is, in effect, the withdrawal of a stimulus. The cold "stimulus" inhibits the activity of the ipsilateral horizontal canal cupula permitting the unrestricted tonic activity of the contralateral horizontal canal cupula. Principal Component III seems to be a factor that determines primarily

TABLE 1 *Hotelling principal component analysis of caloric and auditory measurements*

Vestibulo-auditory measurement		Principal component					
		I (52%)	II (16%)	III (10%)	IV (9%)	V (6%)	VI (3%)
Auditory threshold							
	250 Hz	0.86	0.20	-0.21	0.33	0.06	0.10
	500	0.89	0.18	-0.19	0.33	0.10	0.05
	1000	0.92	0.15	-0.14	0.23	0.06	-0.02
	2000	0.88	0.21	0.09	-0.13	0.02	-0.34
	4000	0.79	0.21	0.29	-0.38	-0.22	-0.15
	8000	0.8	0.14	0.20	-0.29	-0.33	0.37
Caloric test							
Hot stimulus	Nystagmus duration	-0.39	0.22	0.51	0.63	-0.37	-0.06
	Max. velocity slow phase	-0.61	0.54	-0.36	-0.06	-0.38	-0.07
Cold stimulus	Nystagmus duration	-0.27	0.65	0.52	-0.06	0.46	0.08
	Max velocity slow phase	-0.43	0.78	-0.34	-0.10	0.03	0.03

the duration of thermal induced nystagmus whether it be the result of a hot stimulus or a cold stimulus. It appears to be unrelated to labyrinthine function. Since Principal Component IV shows a high loading on one measurement only i.e. the duration of the hot induced nystagmus, it must have a basis in some physiological mechanism that is peculiar to this stimulus. I would suggest that this is attributable to the vasodilator action of the hot stimulus. Jongkees (1948) pointed out that in addition to producing convection currents that cause vestibular stimulation vasodilatation also ensues from the hot stimulus. This vasodilator effect is responsible for the shortening of the hot induced nystagmus duration compared with the cold induced nystagmus duration. Principal Component VI shows a relatively high loading but in opposite directions on the 2000 Hz and the 8000 Hz thresholds. It might therefore be interpreted as a bipolar effect or some factor which increases the slope of the high frequency part of the audiogram. It is possible that this is the ageing factor and in other words the presbycusis effect emerging here.

CONCLUSION

From this analysis one must conclude that only the maximum velocity of the slow phase of the hot thermal induced nystagmus measured with the eyes closed is a valid measurement of vestibular function.

ACKNOWLEDGMENTS

I am indebted to London University's Institute of Computer Science for computer facilities.

RESUME

La durée et la vélocité maximum de la phase lente du nystagmus provoqué par des stimuli chaud et froid pendant le test calorique étaient corrélées avec les seuils auditifs pour cent oreilles d'une série consécutive de 50 cas de maladie de Menière. Les corrélatives les plus fortes furent observées pour la vélocité maximum de la phase lente du nystagmus provoqué par le stimulus calorique chaud. L'analyse des principaux composants montra que les autres mesures (durée du nystagmus et réponse au stimulus froid) de la réponse calorique avaient des chargements élevés sur les composants principaux à l'exception du Composant 1.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Dauer und die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Phase von Nystagmus, hervorgerufen durch die heißen und kalten Reizmittel in der kalorischen Probe wurden mit den Gehörschwellen für die hundert Ohren von aufeinander folgenden Serien von 50 Fällen der Meniér'schen Krankheit in Zusammenhang gebracht. Es wurde beobachtet, dass die höchsten Korrelationen durch die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Phase von Nystagmus, hervorgerufen durch das heithermale Reizmittel 1 auftraten. Eine Analyse der Hauptbestandteile zeigte dass die übrigen Mass (Nystagmusdauer und Reaktion zu den kalten Reizmitteln) der kalorischen Reaktion hohe Tragkraft der Hauptkomponente, abgesehen von Komponente 1 enthielten.

REFERENCES

- HITCHCOCK, R. 1947 A comparison of measurement from the clinical caloric test with those from the test using electro-oculographic recordings. *J. Laryng.* 57.
 HOTELL, G. H. 1933 Analysis of complex statistical variables into principal components. *J. Educ. Psychol.* 25 417 and 493.
 JONASSEN, L. H. W. 1948 Value of caloric test of labyrinth. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 49 492.

Institut of Laryngology & Otolaryngology
 330 Gray's Inn Road
 London, W.C. 1 England

Received July 6 1968

TABLE 1 *Hotelling principal component analysis of caloric and auditory measurements*

Vestibulo-auditory measurement		Principal component					
		I (52%)	II (16%)	III (10%)	IV (9%)	V (6%)	VI (3%)
Auditory threshold							
	250 Hz	0.86	0.20	-0.21	0.33	0.06	0.10
	500	0.89	0.18	-0.19	0.33	0.10	0.05
	1000	0.92	0.15	-0.14	0.23	0.06	-0.02
	2000	0.88	0.21	0.09	-0.13	0.02	-0.34
	4000	0.79	0.21	0.29	-0.38	-0.22	-0.15
	8000	0.78	0.14	0.20	-0.29	-0.33	0.37
Caloric test							
Hot stimulus	Nystagmus duration	-0.39	0.22	0.51	0.63	-0.37	-0.06
	Max. velocity slow phase	-0.61	0.54	-0.36	-0.06	-0.36	-0.07
Cold stimulus	Nystagmus duration	-0.27	0.65	0.52	-0.06	0.40	0.08
	Max. velocity slow phase	-0.43	0.78	-0.34	-0.10	0.03	0.03

the duration of thermal induced nystagmus, whether it be the result of a hot stimulus or a cold stimulus. It appears to be unrelated to labyrinthine function. Since Principal Component IV shows a high loading on one measurement only, i.e. the duration of the hot induced nystagmus, it must have a basis in some physiological mechanism that is peculiar to this stimulus. I would suggest that this is attributable to the vasodilator action of the hot stimulus. Jongkees (1948) pointed out that in addition to producing convection currents that cause vestibular stimulation vasodilatation also ensues from the hot stimulus. This vasodilator effect is responsible for the shortening of the hot induced nystagmus duration, compared with the cold induced nystagmus duration. Principal Component VI shows a relatively high loading but in opposite directions, on the 2000 Hz and the 8000 Hz thresholds. It might therefore be interpreted as a bipolar effect or some factor which increases the slope of the high frequency part of the audiogram. It is possible that this is the ageing factor and in other words the presbycotic effect emerging here.

CONCLUSION

From this analysis, one must conclude that only the maximum velocity of the slow phase of the hot thermal induced nystagmus measured with the eyes closed is a valid measurement of vestibular function.

Unfortunately there are very few published papers reporting larger series of papillomatosis cases, uniformly treated and with a sufficiently long follow-up (Hollinger *et al* 1950 Björk & Weber 1956). When dealing with a disease of such an unpredictable clinical course as papillomatosis it is not possible—in our opinion—to draw valuable therapeutic conclusions from a small series of cases kept under observation for a period shorter than 3 years. In many instances of reported successful results it may happen that the beginning of the treatment coincides with the regressive phase of the disease (Webb, 1956).

OWN CASE MATERIAL

During the last 17 years (1947–64) we have kept under observation at the Otolaryngologic Department of the Medical Academy in Krakow 107 cases of laryngeal papillomatosis found in children from 0–14 years of age. For the reasons already given, cases of laryngeal papillomatosis occurring in adults, although quite a considerable number of them were observed, were purposely not included in this series.

Among these 107 cases there were 54 boys and 43 girls; this proportion of the sexes is in accordance with other authors who found boys were more frequently affected by papillomatosis than girls (Crowe & Breitstein, 1922 Björk & Weber 1956).

Onset of symptoms

The first symptom of the disease usually hoarseness, was noted by parents during the first years of age in 37 children (34%)—Table 1. In 8 cases some pathologic change in voice was noted by the mother from birth. This observation may be taken as a possible indication of the parental occurrence of laryngeal papillomatosis, already suggested by some authors (Hajak, 1956).

Influence of living conditions

Björk & Weber (1956) reported a marked decrease in the incidence of laryngeal papillomatosis in comparison with the immediate post war period. They explained it as the result of improvement in social and hygienic conditions taking place in Finland.

In our material a very similar state was to be observed in the period 1946–54: 4 new cases of papillomatosis were registered at our Department whereas in the period 1955–64 there were only 33 new cases. Moreover it was found that the children with papillomatosis belonged, in the great majority of cases, to the families with lower wages. This seems to lend weight to Björk & Weber (1956) statement that social and hygienic conditions play a certain role in the incidence of laryngeal papillomatosis.

LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

J SZPUNYAR

Kraków Poland

*From the Department of Otolaryngology (Acting Head Ass Prof H Gans)
the Medical Academy Kraków*

A series of 107 cases of juvenile laryngeal papillomatosis, comprising only children treated personally in the years 1947-64 with a follow-up of some years, is presented. Some problems concerning laryngeal papillomatosis such as onset of symptoms, influence of living conditions, influence of endocrine factors, and therapeutic procedures are discussed.

The rationale of intralaryngeal submucous injections of estradiol into the base of removed growths is shown. The favourable, restraining effect of estradiol on papillomatosis is most probably not a specific endocrine but a local connective tissue response which increases the local resistance of tissue to a viral infection.

The results of such treatment are shown to be very good in the long run for all cases of papillomatosis. They were cured in the great majority of cases; in the remaining cases the papillomatous process was rendered inactive and strictly localized. The functional results were also very good.

Arguments for the viral etiology of laryngeal papillomatosis and their counter-arguments are presented. In the author's own virologic studies of 23 previously untreated papilloma cases occurring in children of 3-12 years no definite growth of viruses was obtained when inoculating with suspension of papillomatous tissue the following tissue cultures: human embryo fibroblasts, human thyroid and embryonal bovine kidney.

Juvenile laryngeal papillomatosis is a quite different morbid process from hyperkeratotic papilloma in adults; the latter being a precancerous condition. The clinical picture and the histopathology of papillomatosis have already been described by numerous authors.

Although juvenile papillomatosis of the larynx may persist from early childhood into adult life even into old age, and papillomatosis of the juvenile type can sometimes make its appearance in an adult larynx, it is only in children that this disease takes a typical clinical course. That is why in our opinion studies of laryngeal papillomatosis should only be carried out in children.

A large number of articles on this subject has already been published; many of them introducing a new method of treatment (Hollingsworth *et al* 1930; Hollinger *et al* 1930; 1962; Moffit 1939; Birek & Manhart, 1963).

tomy. Secondly, contrary to the statements of earlier authors who advocated tracheotomy as a therapeutic means of putting the larynx at rest, a tracheotomy has an unfavorable, stimulating influence on laryngeal papillomatosis. Lastly, endoscopic removal of obstructing laryngeal papillomata in children with even marked dyspnea presents, in experienced hands no more difficulties than performing an urgent tracheotomy. Since 1938 we have not performed tracheotomy in a single case of papillomatosis.

Endoscopic removal

This is regarded by many authors as a very efficient method of treatment. But it should be stressed that all endolaryngeal manipulations must be done very gently without any injury to the surrounding mucosa and that only pedunculated growths may be removed.

There is no doubt that the immediate effects of a properly performed removal of the papillomata are often favourable and the clinical symptoms may completely disappear. Still the papillomata nearly always recur sooner or later after removal. The tendency to recur is strictly correlated with the rate of growth of the papillomata, i.e. with their "dynamism". It may vary considerably from one case to another but also in the same individual which depends on many factors that we do not clearly understand. The tendency to recur and dynamism of growth may be—to a certain extent—inferred from histologic picture of a papilloma (Imfeld 1943, our unpublished studies with Dr Winowski).

Thus, the subsequent effect of a removal cannot usually be foreseen. In any case complete and permanent disappearance of papillomatosis after a single or a few removals is quite exceptional. That is the reason why many authors tried to find a method by which it would be possible to slow down the rate of regrowth of the papillomata in order to lengthen the recurrence-free period and, by repeating the treatment, to obtain a complete cure, i.e. permanent disappearance of all vestiges of papillomatosis.

Influence of hormone

There is a widely held view that laryngeal papillomatosis disappears spontaneously at puberty. Björk & Weber (1946) do not share this opinion. In the majority of their patients who recovered cure took place before puberty whereas in some other cases the disease continued for many years after puberty. In our series the age at which the papillomata completely disappeared (after treatment) varied from 6–14 years, the average being 11 years 4 months. We do not see any clear evidence for accepting the view that laryngeal papillomatosis should always regress spontaneously at puberty.

The importance of papillomatosis of the juvenile type occurring in adult differs markedly from that in children. In adults there is usually

TABLE 1 *Symptoms noted by the parents during first 3 years of age in 37 cases of papillomatosis*

	Cases
From birth	8
Up to 1 year of age	15
1-2 years of age	5
2-3 years of age	9
Total	37

Treatment

In the beginning we tried many therapeutic methods for papillomatosis X ray therapy electro-cautery or coagulation chemical cauterization antibiotics of the tetracycline group antimetabolites such as podophyllin, colcemide and others. We did not try the more newly reported methods such as cryotherapy and ultrasound therapy (Birch & Manhart 1963) We waited for confirmation from other centres of encouraging results, reported by the original authors but no such papers appeared

Now we have no doubt that irradiation electric or chemical cauterization and external surgery should have no place in the treatment of papillomatosis in children because of the considerable inherent risks for the future of the child

Local application of podophyllin sometimes brings good immediate results but the subsequent results are as a rule disappointing We are even under the impression that repeated applications of podophyllin have in the long run a rather stimulating influence on papillomata

Antibiotics of the tetracycline group may sometimes be of value in cases where there is an association of inflammation with papillomatosis (which occurs not infrequently after endolaryngeal surgery) but they do not seem to influence the course of papillomatosis as such at all

Tracheotomy

In our material 22 children were tracheotomized, nine of them being referred to our department for treatment with a tracheostoma already present We performed tracheotomy in 13 of our earlier cases either before or during treatment One of these children died from a copious hemorrhage arising from the wound after an urgent tracheotomy performed by a young assistant

We now think that tracheotomy can and should be altogether avoided in the treatment of laryngeal papillomatosis There are many reasons for this attitude Firstly it involves a considerable risk of a papillomatous spread to the trachea and bronchi which constitutes a bad prognosis. We lost two children in whom an uncontrollable spread of papillomatosis into the small bronchi occurred in connection with the performance of tracheo-

TABLE 2. Results of treatment (endoscopic removal + intralaryngeal injection of estradiol) in 10 cases of laryngeal papillomatosis

Cases		
No trace of papilloma for more than 3 years	40	} ~ 70%
No trace of papilloma for less than 3 years	14	
Small, inactive remnant of papilloma	11	} ~ 30%
Still under treatment	13	
Dead	4	
No follow-up	25	
Total	107	

parallons (like stilboestrol) of different chemical structure but having a similar hormonal action lack any influence on the ground substance (Villemain & Rosenfeld, 1952) whereas the action of corticosteroids on the connective tissue is quite the opposite of that of estradiol (Boumrisol 1962). When we obtained no favourable result injecting stilboestrol intralaryngeally in papillomatosis we were convinced that the results obtained with estradiol were due to local cellular and ground substance response to this substance and not to its hormonal action. We also tried local injections of hydrocortisone in papillomatosis but the therapeutic results were disappointing.

OWN RESULTS

The results of treatment by repeated removal of the papillomata and ulmucosal injection of estradiol into the base of the growths are shown in the Table 2. This method has been consistently in use in our department since 1952 (Szyman 1953). The papillomatous changes either completely disappeared (34 cases) or were confined to small, almost inactive remnants (11 cases). 13 cases are still being treated. As the result of this treatment we have now no cases with an uncontrollable growth, transgressing the confines of the larynx or appreciably narrowing the laryngeal lumen.

We feel that only such cases of papillomatosis may be considered cured and not show any trace of papillomata for more than 3 years. Therefore we have divided the group with no trace of papilloma into two subgroups: (a) 40 cases in which the larynx was completely free from the disease

not so great a tendency to growth although the tendency to recur after removal remains. Hollinger *et al* (1962) noted disappearance of papillomatosis during pregnancy in three women but also reported a case where papilloma grew exuberantly during pregnancy to regress after delivery. We observed a case very similar to the latter.

Although interpretation of all these data may be manifold there is little doubt that the female hormone may have a significant influence on the course of juvenile papillomatosis. Broyles (1940) introduced a treatment of papillomatosis with estrogenic hormones by topical application of Amulotin. In order to obtain a longer lasting therapeutic effect we modified Broyles procedure, injecting a hormone preparation (estradiol) intralaryngeally (submucously) into the base of the growth, after a thorough but gentle endoscopic removal of papillomata. The technique of this method was reported in detail in *Acta Otolaryngologica* (Szpunar 1957).

We soon realized however that the favourable effect of estradiol on papillomatosis is not necessarily linked with its hormonal action but results from a direct influence of this group of substances on both the epithelium and connective tissue.

Rationale of intralaryngeal injections of estradiol in papillomatosis

Estrogens are biologically very active substances. They exert a regulating and restraining influence on the epithelium of both sexes (Burrows, 1949). But their action on the ground substance of connective tissue is here of much greater importance: they cause an increase in the amount of acid mucopolysaccharides (hyaluronic acid) and thus shift the sol/gel state toward the more solid gel. At the same time they bring about a decrease in cellular and capillary permeability which is followed by a decreased spread in the tissues of solutions, particulate matter, bacteria and virus particles. This effect is not a specific endocrine but a local connective tissue response (Schiff & Burn, 1961).

It has been shown that estrogens have a significant protective action against virulent bacterial infections in experimental animals and that they increase considerably (three to fivefold) resistance to viral infections (v. Haam & Rozenfeld, 1942). It has been proved that this diminished susceptibility to viral infections under the influence of estrogens is caused by the above-described changes in the ground substance of infected tissues (Taylor & Sprunt, 1943). It is easily understandable that in tissues showing such changes the chances of viral particles getting into a susceptible cell are less and a viral infection remains more localized.

These experimental studies confirm the previously known clinical fact that changes in the biochemical conditions of some tissue may have a definite influence on the course of many virus infections (Boumlsol, 1962). In the previously cited studies it has also been shown that synthetic pre-

TABLE 2 Results of treatment (endoscopic removal + intralaryngeal injection of estradiol) in 107 cases of laryngeal papillomatosis

Cases	
No trace of papilloma for more than 3 years	40
No trace of papilloma for less than 3 years	11
} = 70%	
Small, inactive remnants of papillomata	11
Still under treatment	13
} = 30%	
Died	4
No follow-up	2
Total	107

parallous (like stilboestrol) of different chemical structure but having a similar hormonal action lack any influence on the ground substance (V. Haam & Rosenfeld, 1952) whereas the action of corticosteroids on the connective tissue is quite the opposite of that of estradiol (Koumiskol 1962). When we obtained no favourable results injecting stilboestrol intralaryngeally in papillomatosis we were convinced that the results obtained with estradiol were due to local cellular and ground substance response to this substance and not to its hormonal action. We also tried local injection of hydrocortisone in papillomatosis but the therapeutic results were disappointing.

OWN RESULTS

The results of treatment by repeated removal of the papillomata and submucosal injections of estradiol into the base of the growths are shown in the Table 2. This method has been consistently in use in our department since 1952 (Sapunar 1953). The papillomatous changes either completely disappeared (54 cases) or were confined to small almost inactive remnants (11 cases). 13 cases are still being treated. As the result of this treatment we have now no cases with an uncontrollable growth transgressing the confines of the larynx or appreciably narrowing the laryngeal lumen.

We feel that only such cases of papillomatosis may be considered cured as do not show any trace of papillomata for more than 3 years. Therefore we have divided the group with no trace of papilloma into two subgroups: (1) 40 cases in which the larynx was completely free from the disease

not so great a tendency to growth although the tendency to recur after removal remains. Hollinger *et al* (1962) noted disappearance of papillomatosis during pregnancy in three women but also reported a case where papilloma grew exuberantly during pregnancy to regress after delivery. We observed a case very similar to the latter.

Although interpretation of all these data may be manifold there is little doubt that the female hormone may have a significant influence on the course of juvenile papillomatosis. Broyles (1940) introduced a treatment of papillomatosis with estrogenic hormones by topical application of Anulotin. In order to obtain a longer lasting therapeutic effect we modified Broyles' procedure, injecting a hormone preparation (estradiol) intralaryngeally (submucously) into the base of the growth, after a thorough but gentle endoscopic removal of papillomata. The technique of this method was reported in detail in *Acta Otolaryngologica* (Szpunar 1967).

We soon realized however that the favourable effect of estradiol on papillomatosis is not necessarily linked with its hormonal action but results from a *direct* influence of this group of substances on both the epithelium and connective tissue.

Rationale of intralaryngeal injections of estradiol in papillomatosis

Estrogens are biologically very active substances. They exert a regulating and restraining influence on the epithelium of both sexes (Burrows, 1949). But their action on the ground substance of connective tissue is here of much greater importance: they cause an increase in the amount of acid mucopolysaccharides (hyaluronic acid) and thus shift the sol/gel state toward the more solid gel. At the same time they bring about a decrease in cellular and capillary permeability, which is followed by a decreased spread in the tissues of solutions, particulate matter, bacteria and virus particles. This effect is not a specific endocrine but a local connective tissue response (Schiff & Burn 1961).

It has been shown that estrogens have a significant protective action against virulent bacterial infections in experimental animals and that they increase considerably (three to fivefold) resistance to viral infections (Haam & Rozenfeld, 1942). It has been proved that this diminished susceptibility to viral infections under the influence of estrogens is caused by the above-described changes in the ground substance of infected tissues (Taylor & Sprunt 1943). It is easily understandable that in tissues showing such changes the chances of viral particles getting into a susceptible cell are less and a viral infection remains more localized.

These experimental studies confirm the previously known clinical fact that changes in the biochemical conditions of some tissue may have a definite influence on the course of many virus infections (Bourmisol 1962). In the previously cited studies it has also been shown that synthetic pre-

The viral theory of etiology of papillomatosis is now favoured by the great majority of authors. The arguments for the viral origin of this disease may be arranged in following groups:

VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

1. Clinical

(a) Occurrence of the disease in early infancy speaking in favour of a possible parental infection.

(b) Easy implantation of growths in the neighbouring mucosa (pharynx trachea bronchi) greatly facilitated by trauma.

(c) A very capricious clinical course sometimes unrestricted growth and rapid recurrences after removal, interspersed with periods of spontaneous remissions or even regression and, finally prospects of a spontaneous recovery.

(d) Some blood changes (increased white blood cell count with lymphocytosis and eosinophilia, slight rise of SR) found in cases with rapid growth of papillomata (Szpunar 1937).

(e) Influence of endocrine factors on the clinical course.

(f) Influence of hygienic and environmental factors.

2. Analogies and correlations with similar diseases of known viral origin as cutaneous warts, genital (venereal) warts molluscum contagiosum, etc.

Djörk & Weber (1935) found that 71% of their series of papillomatosis had a history of cutaneous warts before or simultaneously with the onset of the disease. Also venereal papilloma or a history of it is often noted in the parents of infants with laryngeal papillomatosis (Pinsker & Proud, 1938). In this respect the case of Hajek (1936) is very instructive: multiple warts on the genitals of the mother were present at the time of birth but later disappeared: the child had laryngeal and genital papillomata.

There are some kind of skin and mucosal papillomas in animals that are both species specific and tissue specific and whose viral origin has been established (Hollinger *et al.* 1962). In addition, there are some analogies between laryngeal papillomatosis and Shope's papilloma whose viral etiology has also been established.

3. Inoculation experiment. So far only Ullmann (1923) has succeeded in obtaining a positive inoculation of the vaginal mucous membrane of a dog using cell free filtrate of a mass of infantile laryngeal papilloma. Besides this, he successfully transplanted laryngeal papilloma from children to laboratory animals and to human skin. His transplantation experiments were confirmed by Ishikawa (1938).

Later many other authors failed to obtain any positive results by inoculation of filtrable cell free suspensions of papillomatous tissue into human volunteers and various animal species under various experimental conditions. Hollinger *et al.* (1962) inoculated many different animal species

TABLE 3 *Functional results in laryngeal papillomatosis*

Effect of the treatment	Normal voice	Some hoarseness
No trace of papilloma (54 cases)	52	2
Small, inactive remnants of papillomata (11 cases)	8	3
Total (65 cases)	60	5

for more than 3 years and (b) the remaining 14 cases in which it was free for less than 3 years

There were four deaths in the whole case-material they all occurred in the period before we started treatment with estradiol. The causes of death were spread of papillomatosis into the small bronchi—2 cases hemorrhage after tracheotomy—1 case and development of laryngeal carcinoma some years after intensive X-ray treatment—1 case. This last case was reported by Cegielska in 1955.

There is no follow up of 25 children mostly belonging to the former period of treatment.

Functional results of treatment are shown in Table 3. Of 65 cases having finished treatment 60 (93%) have a normal strong voice, although sometimes lower than would correspond to their age. The quality of the voice of the remaining five children is not bad they are only slightly hoarse.

On the basis of more than 10 years of experience with this method of treatment in laryngeal papillomatosis used in a considerable series of cases (97) we have come to the conclusion that estradiol injected intralaryngeally into the base of removed growths has a definite influence on the papillomata slowing down the dynamism of their growth. Histopathologic examinations of the papillomata removed some time after administration of estradiol in all treated patients (made by Dr Winowski) confirmed its restraining action on growth of the papillomata.

This treatment makes it possible to keep all papillomata under control even those with a very marked tendency to grow and ultimately to bring about, in the great majority of cases a complete cure with a normal voice. But the treatment should be continued systematically for months and sometimes, for years even if there are only small remaining pathologic changes in the larynx. In cases of rapidly growing papillomatosis we perform this procedure every 3–4 weeks and later when the growth of papillomata is already under control every 2–3 months. Even after a complete disappearance of papillomatous changes we still inject estradiol intralaryngeally 2–3 times in the course of a year to prevent a recurrence.

The viral theory of etiology of papillomatosis is now favoured by the great majority of authors. The arguments for the viral origin of this disease may be arranged in following groups

VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

1 Clinical

(a) Occurrence of the disease in early infancy speaking in favour of a possible parental infection.

(b) Easy implantation of growths in the neighbouring mucosa (pharynx trachea bronchi) greatly facilitated by trauma

(c) A very capricious clinical course sometimes unrestricted growth and rapid recurrences after removal interspersed with periods of spontaneous remissions or even regression and finally prospects of a spontaneous recovery

(d) Some blood changes (increased white blood cell count with lymphocytosis and eosinophilia, slight rise of SR) found in cases with rapid growth of papillomata (Sapunar 1957)

(e) Influence of endocrine factors on the clinical course

(f) Influence of hygienic and environmental factors.

2. Analogies and correlations with similar diseases of known viral origin e.g. cutaneous warts, genital (venereal) warts, molluscum contagiosum etc.

Björk & Weber (1956) found that 71% of their series of papillomatosis had a history of cutaneous warts before or simultaneously with the onset of the disease. Also venereal papilloma or a history of it is often noted in the parent of infants with laryngeal papillomatosis (Pinsker & Proud, 1938). In this respect the case of Hajek (1936) is very instructive: multiple warts on the genitals of the mother were present at the time of birth but later disappeared; the child had laryngeal and genital papillomata.

There are some kinds of skin and mucosal papillomas in animals that are both species specific and tissue specific and whose viral origin has been established (Hollinger *et al* 1962). In addition, there are some analogies between laryngeal papillomatosis and Shope's papilloma whose viral etiology has also been established.

3. Inoculation experiments. So far only Ullmann (1923) has succeeded in obtaining a positive inoculation of the vaginal mucous membrane of a dog using cell-free filtrate of a mass of infantile laryngeal papilloma. Besides this, he successfully transplanted laryngeal papilloma from children to laboratory animal and to human skin. His transplantation experiments were confirmed by Ishikawa (1936).

Later many other authors failed to obtain any positive results by inoculation of filtrable cell-free suspensions of papillomatous tissue into human volunteers and various animal species under various experimental conditions. Hollinger *et al* (1962) inoculated many different animal species

TABLE 3 *Functional results in laryngeal papillomatosis*

Effect of the treatment	Normal voice	Some hoarseness
No trace of papilloma (54 cases)	52	2
Small, inactive remnants of papillomata (11 cases)	8	3
Total (65 cases)	60	5

for more than 3 years, and (b) the remaining 14 cases in which it was free for less than 3 years

There were four deaths in the whole case-material they all occurred in the period before we started treatment with estradiol. The causes of death were spread of papillomatosis into the small bronchi—2 cases, hemorrhage after tracheotomy—1 case and development of laryngeal carcinoma some years after intensive X-ray treatment—1 case. This last case was reported by Cegielska in 1955.

There is no follow up of 25 children mostly belonging to the former period of treatment.

Functional results of treatment are shown in Table 3. Of 65 cases having finished treatment 60 (93%) have a normal strong voice although sometimes lower than would correspond to their age. The quality of the voice of the remaining five children is not bad; they are only slightly hoarse.

On the basis of more than 10 years of experience with this method of treatment in laryngeal papillomatosis used in a considerable series of cases (97) we have come to the conclusion that estradiol injected intralaryngeally into the base of removed growths has a definite influence on the papillomata slowing down the dynamism of their growth. Histopathologic examinations of the papillomata removed some time after administration of estradiol in all treated patients (made by Dr Winowski) confirmed its restraining action on growth of the papillomata.

This treatment makes it possible to keep all papillomata under control even those with a very marked tendency to grow and ultimately to bring about in the great majority of cases a complete cure with a normal voice. But the treatment should be continued systematically for months and sometimes, for years even if there are only small remaining pathologic changes in the larynx. In cases of rapidly growing papillomatosis we perform this procedure every 3-4 weeks and later when the growth of papillomata is already under control every 2-3 months. Even after a complete disappearance of papillomatous changes we still inject estradiol intralaryngeally 2-3 times in the course of a year to prevent a recurrence.

The viral theory of etiology of papillomatosis is now favoured by the great majority of authors. The arguments for the viral origin of this disease may be arranged in following group

VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

1 Clinical

- (a) Occurrence of the disease in early infancy speaking in favour of a possible parental infection.
- (b) Easy implantation of growths in the neighbouring mucosa (pharynx, trachea bronchi) greatly facilitated by trauma.
- (c) A very capricious clinical course sometimes unrestricted growth and rapid recurrences after removal interspersed with periods of spontaneous remissions or even regression and, finally prospects of a spontaneous recovery.
- (d) Some blood changes (increased white blood cell count with lymphocytosis and eosinophilia, slight rise of SR) found in cases with rapid growth of papillomata (Szpunar 1957)
- (e) Influence of endocrine factors on the clinical course
- (f) Influence of hygienic and environmental factors.

2 Analogies and correlations with similar diseases of known viral origin as cutaneous warts, genital (venereal) warts, molluscum contagiosum, etc.

Björk & Weber (1956) found that 1% of their series of papillomatosis had a history of cutaneous wart before or simultaneously with the onset of the disease. Also venereal papilloma or a history of it is often noted in the parents of infants with laryngeal papillomatosis (Pinsker & Proud, 1958) In this respect the case of Hajek (1956) is very instructive multiple warts on the genitals of the mother were present at the time of birth but later disappeared the child had laryngeal and genital papillomata.

There are some kinds of skin and mucosal papillomas in animals that are both species specific and tissue specific and whose viral origin has been established (Hofinger *et al* 1962) In addition, there are some analogies between laryngeal papillomatosis and Shope's papilloma whose viral etiology has also been established

3 *Inoculation experiments* So far only Ullmann (1923) has succeeded in obtaining a positive inoculation of the vaginal mucous membrane of a dog using cell free filtrate of a mass of infantile laryngeal papilloma. Beside this, he successfully transplanted laryngeal papilloma from children to laboratory animals and to human skin. His transplantation experiments were confirmed by Ishikawa (1936)

Later many other authors failed to obtain any positive results by inoculation of filtrable cell free suspensions of papillomatous tissue into human volunteers and various animal species under various experimental conditions. Hofinger *et al* (1962) inoculated many different animal species

TABLE 3 *Functional results in laryngeal papillomatosis*

<i>Effect of the treatment</i>	<i>Normal voice</i>	<i>Some hoarseness</i>
No trace of papilloma (54 cases)	52	2
Small, inactive remnants of papillomata (11 cases)	8	3
Total (65 cases)	60	5

for more than 3 years and (b) the remaining 14 cases in which it was free for less than 3 years

There were four deaths in the whole case-material they all occurred in the period before we started treatment with estradiol. The causes of death were spread of papillomatosis into the small bronchi—2 cases, hemorrhage after tracheotomy—1 case, and development of laryngeal carcinoma some years after intensive X-ray treatment—1 case. This last case was reported by Cegielska in 1955.

There is no follow up of 25 children mostly belonging to the former period of treatment.

Functional results of treatment are shown in Table 3. Of 65 cases having finished treatment 60 (93%) have a normal strong voice although sometimes lower than would correspond to their age. The quality of the voice of the remaining five children is not bad, they are only slightly hoarse.

On the basis of more than 10 years of experience with this method of treatment in laryngeal papillomatosis used in a considerable series of cases (97) we have come to the conclusion that estradiol injected intralaryngeally into the base of removed growths has a definite influence on the papillomata, slowing down the dynamism of their growth. Histopathologic examinations of the papillomata removed some time after administration of estradiol in all treated patients (made by Dr. Winowski) confirmed its restraining action on growth of the papillomata.

This treatment makes it possible to keep all papillomata under control even those with a very marked tendency to grow and ultimately to bring about, in the great majority of cases, a complete cure with a normal voice. But the treatment should be continued systematically for months and sometimes for years even if there are only small remaining pathologic changes in the larynx. In cases of rapidly growing papillomatosis we perform this procedure every 3-4 weeks and later when the growth of papillomata is already under control every 2-3 months. Even after a complete disappearance of papillomatous changes we still inject estradiol intralaryngeally 2-3 times in the course of a year to prevent a recurrence.

MATERIAL AND METHODS

In 23 children of 3-12 years of age with moderately to rapidly growing papillomatosis, previously untreated pieces of laryngeal papillomata were removed under sterile conditions, by means of direct laryngoscopy. This material was immediately sent to the Virologic Department and there it was washed in PBS saline. The homogenisat thus acquired was centrifugated for 10 minutes at 3000 rpm. Antibiotics (penicillin and streptomycin) were added to the supernatant in the concentration of 1000 U (penicillin) and 250 gamma (streptomycin) per 1 ml of supernatant. After incubation for 1 hour each material was inoculated into four tubes of human thyroid tissue culture.

The remaining tissular fragments were divided into single cells by means of trypsin. A suspension of cells was added to monolayers of the following cultures: human embryo fibroblasts, human thyroid and embryonal bovine kidney (Human thyroid tissue was received from the I Surgical Clinic, human embryos were acquired from the I Obstetric Clinic, of the Medical Academy Kraków. 2-3-month-old bovine embryos came from the slaughterhouse in Kraków).

After 3 hours incubation when trypsinized cells have been adsorbed by the monolayer they were overlaid by a maintenance liquid or agar medium according to a previously described method (Georgiades *et al.*, 1965). The observation period lasted for 3 weeks.

The trypsinization procedure and cultivation were similar for all kind of tissues and they were carried out according to commonly used methods. The growth medium (which was used for all kinds of tissues) consisted of 0.5% lactalbumin hydrolyzate in Earle's salt solution with the addition of 10% of calf serum and penicillin together with streptomycin in the concentration of 100 U resp. 100 gamma per 1 ml. The maintenance medium contained 98 parts of 0.5% hydrolyzate in Earle's salt solution and 2 parts of calf serum without inhibitors (the inhibitors were removed by means of the CO₂ method).

RESULTS

Cultures from three papilloma cases had to be discarded because of contamination with moulds. In the remaining cultures coming from 20 papilloma cases *no definite growth of viruses was obtained* using the above-described methods. In a few test tubes some cytopathic effect was noted which could not, however, be transferred to second passage.

DISCUSSION ON VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

Although there is an ever-increasing volume of arguments in favour of the viral etiology of papillomatosis the presentation of definite evidence

with papilloma cell free suspensions and tissue cultures. They explain the negative results of all their experiments as "indicating that the papilloma growth agent is species specific". It is interesting that Jakobi (1955) had negative results with inoculation of suspensions of papillomata in 12 human beings but four times had positive results with transplantation of papilloma tissue. Ullmann (1923) himself also noted many negative inoculation experiments. He explained them by assuming that there are only some short periods of growth when the papilloma growth agent shows evident infectivity. Other authors (Pinsker & Proud 1958) feel that the "papilloma virus" has a low degree of infectivity.

4 *Tissue culture* Pinsker & Proud (1958) showed some cytopathic changes in monkey kidney cell cultures under the influence of the fluid obtained from a degenerated culture of papilloma in the embryonate eggs. They could reproduce this effect by passing the fluid to another culture. Hollinger *et al* (1962) obtained similar cytopathic changes in monkey kidney cells using a tissue suspension of papilloma. Fluids from this culture were passaged eight times with cytopathic changes evident in 8-15 days on subsequent passages. Moreover after inoculation of the chorioallantoic membrane of embryonate eggs they succeeded in obtaining white nodules which were reproduced when their suspension was passaged to new embryos. Ono *et al* (1957) showed similar changes on the chorioallantoic membrane of embryonate eggs after having introduced a small fragment of papilloma into it. They could not however reproduce this effect.

5 *Serologic studies* In the opinion of Pinsker & Proud (1958) complement fixation tests indicate that there is a very poor antibody response to the papilloma. They explain it by assuming that the virus is intracellular and that the major reaction on the part of the infected individual is local. From complement fixation studies Hollinger *et al* (1962) conclude that the cytopathogenic agent in the monkey kidney cell cultures might be "a human virus capable of producing complement fixing antibodies". Thus the strict evidence of an antibody response to papilloma infective agent is rather meagre.

6 *Electronmicroscopy* Meessen & Schulz (1957) showed in electron micrographs the presence of virus like particles in the cytoplasm of the epithelial cells of juvenile papilloma. Furthermore they found some structures like inclusion bodies (called by them "vioplasma") containing the same particles. In their opinion the virus like particles are unlike the viruses of the human cutaneous papillomata but show a certain similarity to the virus of Shope's papilloma.

OWN VIROLOGIC STUDIES

All virologic work was done by Assoc. Prof. J. Georgiades M.D., in the Department of Microbiology of the Medical Academy, Kraków (Head Prof. Z. Przybykiewicz, M.D.).

ZUSAMMENFASSUNG

Ein eigenes Material von 107 Kindern mit Larynxpapillomatose und die betreffenden Kontrolluntersuchungen nach 1 bis 2 Jahren werden dargestellt. Die wichtigen Probleme der Papillomatose wie Symptomenbeginn, Einfluß von Lebensbedingungen, Hormoneneinfluss und die verschiedenen therapeutischen Methoden, werden diskutiert. Das Rationale der eigenen Methode von Intra-laryngealen submukösen Estradiollinjektionen nach Entfernung der groben Masse der papillomatösen Wucherungen wird aufgezeigt. Die guten therapeutischen Resultate dieser Methode werden erklärt nicht durch einen endokrinen Einfluß, sondern durch direkte Wirkung auf das Bindegewebe was die lokale Resistenz gegen virale Infektionen steigert. Die endgültigen Resultate dieser Behandlungsmethode sind sehr befriedigend in allen Fällen von Larynxpapillomatose. Die große Mehrheit der Kinder wurde völlig geheilt in wenigen Fällen blieben die papillomatösen Veränderungen klein zurückgeblieben und inaktiv. Die funktionellen Resultate waren sehr gut.

Schließlich wird die virale Ätiologie der Larynxpapillomatose eingehend diskutiert. Es wird berichtet über eigene virologische Untersuchungen der Papillomen die bei 23 vorher unbehandelten Kindern von 3-12 Jahren entfernt wurden. Nach Inkubation mehrerer Gewebekulturen (Fibroblasten von menschlichen Embryonen, Menschenschilddrüse und embryonalen Rindieren) mit Extrakten von Papillomgewebe ist der eindeutige Nachweis eines Virus nicht gelungen.

REFERENCES

- DICK, H., and MARY H., 1963 Ultrasound for juvenile laryngeal papillomata, *Arch Otolaryng* (Chic) 77 8, 603.
- BOER, H. and WEMER, C., 1936 Papilloma of the larynx, *Act Otolaryng* (Stockh.) 46 499.
- BOER, C., 1962 Infektionslatenz à l'oreille, *Biol Med* (Par) 4 345.
- DAVYLES, E., 1940 Treatment of laryngeal papilloma in children with estrogenic hormones, *Bull Johns Hopkins Hosp* 66 319.
- DE JONGH, H., 1949 *Biologische Anticorps des Steroïden* Chembio.
- CEMELIAN, A., 1955 Przypadek rakowatego rozrodnienia brodawczaka krtańi daleka, *Otolaryng Pol* 3 255.
- CHOW, S., and BRISTOW, M., 1922 Papilloma of the larynx in children, *Arch Surg* (Chic) 4 273.
- GEOMILAN, J., 1963 Wirus SV 40 *Postępy Hig Med. Dośw* 19 833.
- 1964 Personal communication.
- GEOMILAN, J., STIM, T., MCCOLL, M. R., and HENDERSON, J., 1965 Drugue in plaque formation in rhesus monkey kidney culture, *Proc Exp Biol Med*, 118 285.
- ORHAM, E., and ROSEFIELD, J., 1962 The effect of the anabolic sex hormones upon experimental pneumococcus infection in mice, *J Infect Dis* 70 212.
- HARRIS, E., 1936 Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children, *J Laryng* 78 2, 166.
- HOLMSTED, P., JOHNSON, R., and ALLEN, G., 1930 Papilloma of larynx. Review of 109 cases with preliminary report of uremicy therapy, *Ann. Otol.* 39 517.

of a virus being a causative agent in this disease is still lacking. Moreover many facts are known which seem to diminish or even—in some respects—to negate the value of some of the above-cited arguments for viral etiology.

1 Consistently negative results of a great many inoculation experiments using cell free extracts or suspensions of papillomatous tissue done by different authors (with the exception of Ullmann 1923)

2 Positive tissue culture studies and especially presence of cytopathic changes in monkey kidney cells and also in embryonate eggs should be viewed with a certain circumspection. It is now known that monkey kidney rather frequently harbours certain viruses and thus endogenous tissue contamination or activation of a latent virus infection must be reckoned with. According to Georgiades (1965) 80% of monkey kidney tissue cultures are infected with the SV 40 virus. Some egg transmitted chicken viral diseases are also well known. On the other hand numerous attempts to culture the growth agent of laryngeal papillomatosis, using other tissue cultures including our own studies have proved to be unsuccessful.

3 In contrast to laryngeal papilloma demonstration of virus particles within skin warts is quite simple (Georgiades 1966)

4 Even the presence of viral particles in the epithelial cells of the papilloma as for instance shown by Meessen & Schulz (1957) in electron micrographs, does not constitute a proof that these viruses are a causative agent of papillomatosis. Since the experiments of Syverton & Berry (1947) it has been known that papillomatous tissue may easily be superinfected with foreign viruses. These authors have proved that cells of Shope's papilloma have a selective affinity for certain extraneous viruses. In this respect it is interesting to note that the electronmicrographic pictures of viruses published by Meessen & Schulz seem to show some morphologic similarity to the rather ubiquitous viruses of the pox group (Georgiades 1966)

It follows that virologic studies of laryngeal papillomatosis present great difficulties and that their results positive as well as negative should be evaluated with considerable criticism. Also a possibility that papillomatosis represents a nonspecific tissue reaction to various irritating agents, one of which only may be viral should be taken into consideration (Jesberg, 1968)

Nevertheless, it is to be hoped that in the future studies, using more refined virologic methods the viral origin of laryngeal papillomatosis will be definitely established. Perhaps future experimentators will be able to find a more suitable system of tissue culture on which such a virus would grow easily.

ACKNOWLEDGMENTS

I want to express my gratitude to Prof. Z. Przybykiewicz MD under whose charge all the virologic work has been done and to Asst. Prof. J. Georgiades, MD for interesting discussions and a number of valuable suggestions.

EFFECT OF LOCALIZED CEREBELLAR LESIONS ON THE SUCCINOXIDASE ACTIVITY OF DEITERS GIANT CELLS IN RABBITS SUBJECTED TO UNILATERAL VESTIBULAR NEUROTOMY

O HALLÉN, A HAMBERGER and J JARLSTEDT
Gothenburg, Sweden

*From the Departments of Neurobiology and Oto-rhino-laryngology
Medical Faculty, University of Gothenburg*

The effect of unilateral vestibular neurotomy combined with a lesion of the cerebellar nodulus on the succinoxidase activity of Deiters giant nerve cells was studied in 17 rabbits. The succinoxidase activity was measured 14 days after the operation and was found to be bilaterally the same. The results are compared with earlier studies measuring the same parameter in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy only where the succinoxidase activity was found to be higher on the operated side compared to the contralateral side. The results are in accordance with the assumption that the nodulus has an inhibitory effect on the vestibular nuclei.

INTRODUCTION

The cerebellum is generally regarded to have an inhibitory effect on the neurons in the lateral vestibular nucleus (Ito & Yoshida, 1964). Several authors state that the nodulus is of a special importance in this respect (Carrea & Mettler 1947, Dow & Moruzzi 1958, Fernández, 1960). These investigators found that vestibular disorders appear after ablation of the nodulus, which was interpreted as a withdrawal of cerebellar inhibition on the vestibular centres. In addition to the vestibular disorders produced by ablation of the nodulus, Fernández & Fredrickson (1963) observed inhibition of vestibular responses during electrical stimulation of the nodulus.

In an earlier report (Hallén & Hamberger 1964, Blomstrand *et al* 1965) the large nerve cells of the lateral vestibular nucleus were analyzed with respect to succinoxidase activity after vestibular neurotomy which represents the mitochondrial response to altered neuronal function. The nerve cells on the operated side were found to have a higher enzyme activity than those of the contralateral side and the side difference reached its maximum some 14 days after the neurotomy and had almost subsided after 30 days. This may indicate a higher neuronal activity on the neurotomized side. The reason for this side difference may as yet not be fully explained but probably both the cerebellar inhibition and influences from the reticular formation should be taken into consideration.

- HOLINGER, P JOHNSTON K CONNER, G CONNER, M and KOPLER, J 1982: Studies of papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng* (Chic.) 71 443
- HOLLINGSWORTH, J KONIGSMAN, H and McALANBY H 1950: Treatment of juvenile papilloma with resin of podophyllum Preliminary report. *Arch Otolaryng* (Chic.) 52 82
- IMPFELD W 1943: Klinisch und phonetische Spätfbefund nach kindlicher Larynxpapillomatose *Prakt Otorhinolaryng* (Basel) 5 1/2, 54
- ISHIKAWA, K., 1938 *Experimentelle Studien über die Transplantation der Papilloma*. Cit Ono, J *et al* (1957)
- JAKOBI, H 1955 Discussion. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 187 342
- JERBERG, N 1938 Papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng* (Chic.) 67 6, 222.
- MELLSER H and SCHULTZ, H 1957 Elektronenmikroskopischer Nachweis des Virus im Kehlkopfepithel des Menschen *Klin Wchr* 35 15 771
- MOFFITT O 1959 Treatment of laryngeal papillomatosis with bovine wart vaccine *Laryngoscope* 39 11 1421
- ONO J SAITO, H IGARASHI, M and ITO M 1957 The etiology of papilloma of the larynx. *Ann Ot l* 66 1119
- PIKUSCH, O and PROUD G 1958 Studies on the etiology of papilloma of the larynx *Arch Otolaryng* (Chic.) 67 268
- SCHIFF M and BURK H 1961: The effect of intravenous estrogens on ground substance *Arch Otolaryng* (Chic.) 73 43
- STEVINGTON J and BERRY G 1947 The superinfection of the rabbit papilloma (Shope) by extraneous viruses *J Exp Med* 86 131
- SZPUNAR, J 1953 Leczenie brodawczaków krtani *Otolaryng Pol* 4 293
- 1957 Treatment of papillomatosis of the larynx in children *Acta Otolaryng* (Stockh.) 47 380
- TAYLOR, H and SPURRY D 1943; *J Exp Med* 78 91
- ULLMANN E., 1923 On the etiology of laryngeal papilloma *Acta Otolaryng* (Stockh.) 5 317
- WARR, W 1956 Papillomata of the larynx. *Laryngoscope* 66 871

*Dept of Otolaryngology the Medical Academy
Krakowska 21 Kraków Poland*

Received June 1 1960

EFFECT OF LOCALIZED CEREBELLAR LESIONS ON THE SUCCINOXIDASE ACTIVITY OF DEITERS GIANT CELLS IN RABBITS SUBJECTED TO UNILATERAL VESTIBULAR NEUROTOMY

O. HALLÉN, A. HAMBERGER and J. JARLSTEDT
Gothenburg, Sweden

From the Departments of Neurobiology and Oto-rhino-laryngology
Medical Faculty University of Gothenburg

The effect of unilateral vestibular neurotomy combined with a lesion of the cerebellar nodulus on the succinoxidase activity of Deiters giant nerve cells was studied in 17 rabbits. The succinoxidase activity was measured 14 days after the operation and was found to be bilaterally the same. The results are compared with earlier studies measuring the same parameter in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy only where the succinoxidase activity was found to be higher on the operated side compared to the contralateral side. The results are in accordance with the assumption that the nodulus has an inhibitory effect on the vestibular nuclei.

INTRODUCTION

The cerebellum is generally regarded to have an inhibitory effect on the neurons in the lateral vestibular nucleus (Ito & Yoshida, 1964). Several authors state that the nodulus is of a special importance in this respect (Carrea & Mettler 1947; Dow & Moruzzi, 1958; Fernández, 1960). These investigators found that vestibular disorders appear after ablation of the nodulus, which was interpreted as a withdrawal of cerebellar inhibition on the vestibular centres. In addition to the vestibular disorders produced by ablation of the nodulus, Fernández & Fredrickson (1963) observed inhibition of vestibular responses during electrical stimulation of the nodulus.

In two earlier reports (Hallén & Hamberger 1964; Blomstrand *et al* 1966) the large nerve cells of the lateral vestibular nucleus were analyzed with respect to succinoxidase activity after vestibular neurotomy which represents the mitochondrial response to altered neuronal function. The nerve cells on the operated side were found to have a higher enzyme activity than those of the contralateral side and the side difference reached its maximum some 14 days after the neurotomy and had almost subsided after 30 days. This may indicate a higher neuronal activity on the neurotomy side. The reason for this side difference may as yet, not be fully explained but probably both the cerebellar inhibition and influences from the reticular formation should be taken into consideration.

- HOLLINGER, P., JOHNSTON, H., CONYER, G., CONYER, B., and KOPLEN, J. 1962: Studies of papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng (Chic)* 71 443.
- HOLLINGSWORTH, J., KOHLMOSS, H. and MCNABOHT, R. 1950: Treatment of juvenile papilloma with resin of podophyllum. Preliminary report. *Arch Otolaryng (Chic)* 52 82.
- IMFELD, W. 1943: Klinische und phonetische Spätfund nach kindlicher Larynxpapillomatose. *Prakt Otorhinolaryng (Basel)* 5 1/2, 54.
- ISHIKAWA, K. 1936: Experimentelle Studien über die Transplantation der Papilloma. *Chi Ono, J. et al* (1937).
- JAKOBI, H. 1955: Discussion. *Arch Ohr Na Kehlkopfschallk* 167 342.
- JESBERG, N. 1958: Papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng (Chic)* 67 6, 222.
- MESSEK, H. and SCHULZ, H. 1957: Elektronenmikroskopischer Nachweis des Virus im Kehlkopfpapillom des Menschen. *Klin Wschr* 35 15 771.
- MORRIS, O. 1959: Treatment of laryngeal papillomatosis with bovine wart vaccine. *Laryngoscope* 59 11 1421.
- ONO, J., SATO, H., IGARASHI, M. and ITO, M. 1957: The etiology of papilloma of the larynx. *Ann Otol* 66 1119.
- PIKNER, O. and PRON, G. 1958: Studies on the etiology of papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng (Chic)* 67 268.
- SCHIFF, M. and BURN, H. 1961: The effect of intravenous estrogen on growth substance. *Arch Otolaryng (Chic)* 73 43.
- STEVERTON, J. and BERRY, G. 1947: The superinfection of the rabbit papilloma (Shope) by extraneous viruses. *J Exp Med* 86 131.
- SZPUNAR, J. 1953: Leczenie brodawczaków krtani. *Otolaryng Pol* 4 293.
- 1957: Treatment of papillomatosis of the larynx in children. *Acta Otolaryng (Stockh)* 47 309.
- TAYLOR, H. and SPURD, D. 1943: *J Exp Med* 78 91.
- ULLMANN, E., 1923: On the etiology of laryngeal papilloma. *Acta Otolaryng (Stockh)* 5 317.
- WEBB, W. 1956: Papilloma of the larynx. *Laryngoscope* 66 871.

*Dept of Otolaryngology the Medical Academy
Krowdzka 21 Kraków Poland*

Received June 1 1968

TABLE 1 Effect of nodulus destruction and unilateral vestibular neurectomy on succinoxidase activity (expressed in $10^{-4} \mu\text{l O}_2/\text{hr}$) in Delters' giant nerve cells in rabbits killed 14 days after the operation

	Succinoxidase activity (\pm S.E.M.)	Number of animals
Right side (neurectomy)	3.8 ± 0.4	17
Left side (control)	3.9 ± 0.4	17

was 0.5 mm. The lesions were histologically controlled in Nissl-stained preparations of the cerebellum (Fig. 1). Apart from the lesion of the nodulus, the uvula was injured to some extent due to the penetration of the electrode. Rabbits with lesions not restricted to the nodulus or with only minor injuries to this area were not used in the material.

Succinoxidase Determinations

The microdissection technique of Hydén (Hydén & Pilon, 1960) was used for the giant nerve cells from the right and left lateral vestibular nucleus and the oxygen consumption was measured with Zeuthen's microdiver technique (Zeuthen 1958). Isolated nerve cells were introduced into separate microdivers with about $0.5 \mu\text{l}$ of the incubation medium. Oxygen consumption was determined manometrically for 2-3 hours and is expressed as $10^{-4} \mu\text{l}$ per sample and hour.

RESULTS

The succinoxidase activity in the Delters' giant nerve cells was measured on the right and left side of 17 operated animals. All measurements were

Fig. 2



FIG. 2. Succinoxidase activity in Delters' giant cells. The hatched lines concern cases where only a lateral neurectomy has been carried out (from Hallén & Hamberger 1961) and the continuous lines after the results obtained in this work.

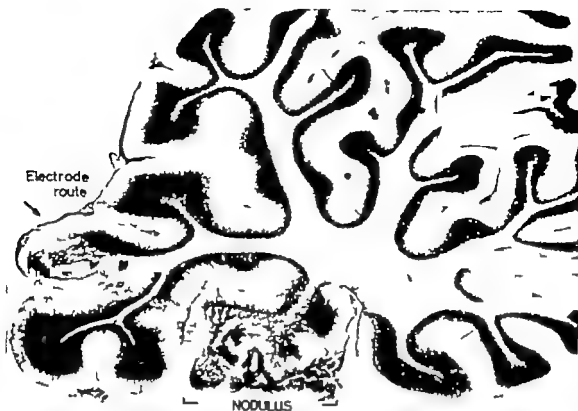


FIG. 1. Midsagittal section through the cerebellum. Complete destruction of almost the entire nodulus. Not that smaller parts of the uvula are damaged due to the penetration of the electrode.

It would thus be of considerable interest to measure the same parameter in rabbits subjected to nodular lesions in addition to the vestibular neurotomy and thereby rule out a great deal of the cerebellar inhibitory influence on the Deiters' nucleus.

MATERIAL AND METHODS

White rabbits of both sexes weighing 1.5–1.8 kg were used.

Vestibular Neurotomy and Nodulus Lesions

The vestibular neurotomy was performed as reported earlier (Hallén & Hamberger 1964). In the anesthetized animal the bone was drilled away in a small area above the atlantooccipital membrane. The dura membrane was incised and the vestibular portion of the eighth nerve was divided in the porus acusticus internus of the right side. Thereafter a thin bipolar electrode was introduced in a horizontal direction through the cerebellar cortex. With the tips placed in the nodulus a lesion was made by 1 mA during 20 seconds (Fig. 1). The electrodes had a diameter of 0.2 mm with a length of uncoated tips of 1.5 mm, and the distance between them

releases a great deal of the cerebellar inhibition on the vestibular nuclei and should therefore level the side difference in activity in the giant cells of Deiters after unilateral vestibular neurotomy. This assumption is supported by the results presented in this work where the succinoxidase activity is bilaterally the same in these cells in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy followed by a lesion of the nodulus. The study lends support to earlier findings indicating an inhibitory influence of the nodulus upon the vestibular nuclei.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Effekt der Succinoxidaseaktivität in Deiters Riesen erenzellen wurde an 17 Kaninen studiert, die einer unilateralen Vestibularisneurotomie, kombiniert mit Lesion des Nodulusbereichs, unterzogen wurden. Die Succinoxidaseaktivität wurde 14 Tage nach der Operation gemessen und erwies sich genauso bilateral. Die Ergebnisse sind verglichen mit zeitigeren Untersuchungen desselben Enzyms bei Kaninen die nur einer Vestibularisneurotomie unterzogen waren. In diesen Fällen erhielt man eine höhere Succinoxidaseaktivität auf der operierten Seite. Im Vergleich mit der nicht operierten Seite. Die Ergebnisse stimmen mit zeitigeren Funden überein die dafür sprechen dass der Nodulus inhibierend auf die Aktivität in den Vestibulariskernen wirkt.

REFERENCES

- BLOMSTRAND, CARL, HALLÉN, O. H. WERNER, A. and J. LARSEN, J. 1946 Quantitative histochemical study of the mechanism of central compensation after bilateral vestibular neurotomy. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 31: 113.
- BRODAL, A. PÖRTELL, O. and W. LARSEN, F. 1962 *The Vestibular Nuclei and Their Connections. Analogy and Functional Correlations*. Oliver and Boyd, London.
- CARROLL, R. M. E., and MATTIAS, P. A., 1947 Physiological consequences following total removals of the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei and effect of secondary cerebral lesions in the primate. *J. Comp. Neurol.* 87: 169.
- DÖNTHOFER, TH. D. and BRUNNEN, E. A., 1925: Experimentelles zur zentralen Lokalisation der Kompensation des Vestibularis nach einer tiefen Labyrinthektomie. *Z. H. L. Ver. Ohr. 15*: 32-630.
- DOW, R. S. 1926 The fiber connections of the posterior part of the cerebellum in the rat and cat. *J. Comp. Neurol.* 67: 377.
- 1928 Efferent connections of the flocculonodular lobe in the mouse and rat. *J. Comp. Neurol.* 68: 297.
- DOW, R. S., and MOWAT, G. 1936 *The Physiology and Pathology of the Cerebellum*. The University of Minnesota Press, Minneapolis.
- EKSTRÖM, E., and H. WERNER, A. 1966 Respiration and morphology of the suprapontine region of the rat: correlation study of acoustic stress. *In press.*
- FÄLTH, C., 1960 Interrelation between flocculonodular lobe and callosal system. In *Neural Mechanisms of the Auditory and Vestibular Systems*. Eds. Haxmus, G. L., and Wiedt, W. F. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, p. 285.
- FRAZER, C., and FERNANDEZ, J. M., 1963 Experimental cerebellar lesions and their effect on vestibular function. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 197, 32.
- HALLÉN, O., and H. WERNER, A., 1961 Quantitative enzymatic changes in neurons and glia of the lateral vestibular nucleus during central compensation after unilateral vestibular neurotomy. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 52: 182.

performed 14 days after the operation. As seen in Table 1 there was no difference in succinoxidase activity between the two sides. In Fig 2 these results are compared with the findings where only vestibular neurectomy was performed (Hallén & Hamberger 1964).

DISCUSSION

Transection of the vestibular nerve in the otherwise intact rabbit causes a remarkable increase of the succinoxidase activity in Deiters' giant cells on the operated side (Hallén & Hamberger 1964, Blomstrand *et al.* 1966). Succinoxidase activity as a sensitive indicator of altered cell function has been used in a number of studies and is connected with mitochondrial quantity and other cell constituents (Hamberger 1963, Hamberger & Sjöstrand 1966, Eneström & Hamberger *in press*). The succinoxidase activity in such cells from the contralateral side is moderately increased to a level which is comparable with the findings in shamoperated animals (Hallén & Hamberger 1964). The side difference had its maximum about two weeks after the operation and had almost subsided after four weeks (Blomstrand *et al.* 1966). This imbalance may be due to a compensatory effect postulated already by Demetriades & Spiegel (1925) who concluded that the vestibular nuclei of the labyrinthectomized side become hypersensitive in order to compensate for the loss of labyrinthine impulses.

Apart from the effects on the vestibular nuclei, a vestibular neurectomy also affects the cerebellum. The neurectomy deprives the ipsilateral part of the cerebellum of direct vestibular impulses, a condition which creates a functional overweight for the contralateral side, which is measurable by ribonucleic acid (RNA) determinations (Jarlstedt 1966). The section of the vestibular nerve was shown to give rise to a considerable side difference in Purkinje cell RNA amount in the nodulus with about 40% higher amount on the non-operated side, compared to the operated. A higher RNA content in Purkinje cells from the non-operated side indicates a higher activity in these cells (Jarlstedt, 1966). Dow (1936, 1938) has shown that the Purkinje cell axonal pathway from the nodulus travels ipsilaterally and reaches the vestibular nuclei. In the lateral vestibular nucleus a synaptic contact is established between the Purkinje cell axons and the giant cells of Deiters (Brodal, Pompeiano & Walberg, 1962). Since the nodulus has an inhibitory effect on vestibular centers (Fernández & Fredrickson 1963) the Deiters' nucleus contralateral to the vestibular neurectomy is more depressed by nodular inhibition than the ipsilateral side, in turn creating a difference in activity between the Deiters' giant cells of the both sides. Walberg, Bowsher & Brodal (1958) have shown that primary vestibular fibers do not have synaptic contacts with the giant cells in the lateral vestibular nucleus and thus the neurectomy does not affect these cells primarily.

Judged from the abovementioned conditions, a lesion of the nodulus

ACTA OTO LARYNGOLOGICA

Vol. 63 Fasc. 2-3

COMPTE RENDU
DE LA RÉUNION SCIENTIFIQUE DU

COLLEGIUM
OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM

AMICITIAE SACRUM

LYON LE 28 AOÛT- SEPTEMBRE 1966

COPYRIGHT BY ACTA OTO LARYNGOLOGICA
NARVAÄGEN 16, STOCKHOLM NO

- HAMBERGER, A 1963: Difference between isolated neuronal and vascular glia with respect to respiratory activity *Acta Physiol Scand Suppl.* 203
- HAMBERGER, A and SjöSTRAND J 1966: Respiratory enzyme activity in neuron and glial cells of the hypoglossal nucleus during nerve regeneration *Acta Physiol Scand* 67: 76
- HYDÉN, H and PIOM A 1960: A cytophysiological study of the functional relationships between oligodendroglial cell and nerve cells of Deiters nucleus. *J Neurochem* 6: 57
- ITO M and YOSHIDA, M 1964: The cerebellar evoked monosynaptic inhibition of Deiters neurones *Experientia* 20: 515
- JARLSTEDT J 1966: Functional localization in the cerebellar cortex studied by quantitative determination of Purkinje cell RNA II RNA changes in rabbit cerebella Purkinje cells after caloric stimulation and vestibular neurotomy *Acta Physiol Scand Suppl.* 271
- WALBERG, F BOWSER, H and BRODAL, A 1958: The termination of primary vestibular fibers in the vestibular nuclei in the cat. An experimental study with silver methods *J Comp Neurol* 110: 391
- ZEUTHEN E., 1953: Growth as related to the cell cycle in single cell cultures of *Tetrahymena pyriformis* *J Embryol Exptl Morphol* 1: 239

*Dr Jan Jarlstedt
Histologiska Institutionen,
Medicinargatan 5
Göteborg SV Sweden*

Received October 17 1966

ACTA OTO LARYNGOLOGICA

Vol. 63 Fasc. 2-3

COMPTE RENDU
DE LA RÉUNION SCIENTIFIQUE DU

COLLEGIUM
OTO RHINO-LARYNGOLOGICUM
AMICITIAE SACRUM

LYON LE 18 AOÛT-2 SEPTEMBRE 1966

COPYRIGHT BY ACTA OTO LARYNGOLOGICA
NARVAÄGEN 16, STOCKHOLM 80

Almqvist & Wiksells

BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG

UPPSALA 1967

ALLOCUTION PRONONCÉE LE 29 AOÛT 1966 À L'OCCASION DE LA
RÉUNION DU COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM

AMICITIAE SACRUM

P. MOUTIER KERN

Lyon France

Chers Collègues et Amis du Collegium.

Je dois, avant tout, vous exprimer toute ma dette pour le très grand honneur que vous m'avez fait en m'appelant à la présidence de votre compagnie. Je sais que d'autres beaucoup plus dignes et plus éminents m'ont précédé et me succéderont. Je pense qu'en plus des liens d'amitié qui m'unissent à la plupart d'entre vous et qui expliquent votre indulgence à mon égard c'est avant tout le représentant de l'Ecole Lyonnaise que vous avez élu en ma personne. Je vous en suis profondément reconnaissant et je puis vous assurer qu'avec le Vice-Président Marcel Gignoux nous ferons tous nos efforts pour que votre séjour à Lyon restera pour chacun de vous un agréable et lumineux souvenir.

Je suis également très sensible à l'honneur fait à notre ville Lyon, qui inscrit aujourd'hui dans la lignée prestigieuse des étapes du tour du monde du Collegium — après Tokyo en 1963 et avant Chicago en 1967 — et surcroît l'occasion nous est donnée de célébrer ici même cette année le 40^e anniversaire de sa fondation en 1926 par une équipe dynamique et confiante dans l'avenir. Équipe dont nous avons la joie et l'honneur de saluer en leur disant toute notre affectueuse gratitude quelques-uns de ceux qui furent les animateurs et les piliers de la première heure. Comment trouver les mots pour vous désigner l'incomparable ami, celui qui n'a manqué aucun des sessions du Collegium le gai, le souriant Eelco Hulzinga. À côté de lui, l'infatigable ambassadeur de l'Oto-Rhino-Laryngologie française, deux fois Président du Collegium, l'homme d'état écouté et respecté le Doyen Georges Portmann. Non loin de là, le fidèle et modeste Antonín Ptáček dont le mérite est particulièrement grand et dont la renommée est un fleuron du Collegium. Il y a d'autres membres fondateurs auraient voulu être là. Ils nous ont dit leurs regrets de ne pas se retrouver avec vous. Si Victor Negus, Eckert Möblius, Myrland, Nylen.

J'aurais aimé de bord vous accueillir à Lyon vous présenter cette grande et harmonieuse Cité dont la réputation n'est pas toujours le juste reflet de sa renommée séculaire. Sans insister sur ses origines lointaines, permettez-moi cependant de rappeler qu'elle célèbre il y a déjà plusieurs années, le deuxième millénaire de sa fondation sur l'ordre de Jules César par un général romain d'Illyrie d'Europe et peut-être d'Europe.

Après sa brillante et ancienne histoire elle est aujourd'hui aussi capitale des trois Provinces

Almqvist & Wiksell
BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG
UPPSALA 1967

naïssaient une incroyable prospérité : Beaucoup de ces étrangers s'enrichissaient, se fixaient à Lyon et faisaient construire de somptueux hôtels qui sont les perles du quartier Renaissance de Saint Jean, sur la rive droite de la Saône ainsi l'hôtel de Gadagny et faisaient souche de famille encore aujourd'hui parmi les plus anciennes et les meilleures de la ville.

Dans cette ambiance d'effervescence politique d'échanges entre pays divers, de richesse et d'expansion commerciale, faut-il s'étonner que Lyon, informé par l'uccesseur courant des voyageurs, ait très tôt compris le prodigieux intérêt de l'invention de Gutenberg, cette imprimerie dont l'apparition consacre la coupure entre le Moyen Age et les Temps Modernes. A la différence de Paris, d'ailleurs l'Université ne vit d'abord dans l'imprimerie que le moyen de mieux conserver et de mieux utiliser pour l'enseignement les plus grandes œuvres de l'Antiquité les lyonnais, marchands, commerçants, hommes réalistes et pratiques comprirent très vite que le livre imprimé était une marchandise dont la valeur était grande et dont la diffusion serait extraordinairement rapide à partir de Lyon en profitant des voies commerciales dont la ville était le nœud.

Ainsi dès 1473 moins de 30 ans après la parution du livre princeps imprimé à Francfort, l'imprimerie lyonnaise publiait son premier ouvrage et bientôt Lyon fut, avec Cologne et Milan au premier rang de l'imprimerie et l'un des principaux centres d'édition du monde d'alors. Ces premiers maîtres-imprimeurs, dont nous conservons le nom avec respect, n'étaient pas seulement des artisans, mais aussi — surtout, peut-être — des humanistes qui contribuèrent à ce courage et à ce générosité à l'essor de la Renaissance à Lyon. Chez eux se réunissaient et se rencontraient tous ceux — poètes, écrivains, curieux des choses de l'esprit — qui animaient un même idéal de nouveauté un même fringant de culture et d'art. C'étaient de véritables académies littéraires, fréquentées par ceux que l'activité de l'édition lyonnaise intéressait et qui contribuaient à leur tour à un magnifique épanouissement de la culture renaissante.

Et parmi eux, des médecins bien sûr ! Un médecin, François Rabelais, l'immortel leur de Panagruel, venait dans ces officines discuter entre amis et collègues des choses de l'esprit, rompre l'os et sucer la substantifique moelle et aussi corriger les épreuves de quelques-uns de ses écrits, puisque les premières éditions de Gargantua et de Panagruel sont datées de Lyon. Rabelais, brillant docteur en Médecine de l'Université de Montpellier vint à Lyon, attiré par le renom littéraire de la ville, pour subsister se fit embaucher comme médecin du Grand Hôpital du Pont du Rhône. Il resta trois ans, de 1532 à 1535, son séjour ayant peut-être été brisé par un fantaisie toute rabelaisienne que — déjà — n'appréciait pas l'Administration hospitalière.

De Lyon l'uite fortuite mais bien réelle cependant, Maître Rabelais ouvre donc la liste des médecins célèbres qui illustrèrent Lyon. Ce n'est pas le moment, devant cette assemblée, d'en établir le palmarès, mais je regretterais ce pendant de ne pas citer au moins quelques noms qui peuvent intéresser les membres du Collegium. C'est à Lyon en 1829 bien avant l'ère anesthésique que la première résection de maxillaire supérieur fut pratiquée par Gensoul sur un jeune homme atteint d'une tumeur osseuse. L'homme survécut et guérit.

C'est à Lyon, aussi que vécut et exerça le Docteur Pravaz, l'inventeur de la seringue qui porte son nom et dont toutes les seringues que nous utilisons aujourd'hui sont la descendance assurément bien perfectionnée.

de la Gaule Romaine *Caput Galliarum* — dont il est resté que l'Archevêque de Lyon est le Primat des Gaules — Lyon s'enfonça dans les ténèbres stagnantes du Haut Moyen Age

Mais alors son étonnant destin dû à sa situation géographique autant qu'aux circonstances politiques et à l'ancienneté de sa culture le replaça au premier rang et lui fit prendre conscience de sa véritable vocation : celle d'un carrefour d'une marche d'une transition carrefour géographique carrefour économique carrefour politique enfin L'intrication de ces divers facteurs est telle qu'il est difficile après coup de reconnaître quel fut, à tel ou tel moment, l'élément prépondérant

Le fait initial fut néanmoins que très précocement dès après les partages carolingiens, le Rhône fut — et pour longtemps — la frontière entre deux grands états, la France et la Lotharingie d'abord puis l'Empire le Saint Empire Romain Germanique ensuite

Lyon situé à l'époque uniquement sur la rive droite du fleuve devint donc une ville-frontière avec tout ce que cela comporte de développements divers, favorables ou non heureux ou malheureux mais en fin de compte surtout fortunés.

Il faut se représenter à la fin du Moyen Age la grande cité rhodanienne véritable ville cosmopolite animée à longueur d'année par le va-et-vient des étrangers et dont les quatre foires annuelles, confirmées par édit royal en 1464 durant quinze jours chacune faisaient le lieu de rencontre de l'Europe entière marchands de drap venus de Flandre et des Pays Bas, importateurs de laine anglais, acheteurs italiens et surtout pisans, banquiers et financiers, lombards, génois et allemands. C'était l'époque où un ambassadeur vénitien de passage dans notre bonne ville notait que l'on y rencontrait plus d'étrangers que de gens du pays Commerce et banque l'un entraînant et relançant l'autre faisaient de Lyon la principale plaque tournante du négoce européen Aussi ne faut-il pas s'étonner que l'agence lyonnaise de la grande banque florentine des Médicis fut au 14 et au 15 siècles l'une des plus florissantes de leurs Compagnies extérieures, sur le même plan que Londres, Bruges ou Milan, Venise ou Avignon

Lyon était vraiment une cité maîtresse de l'Occident méditerranéen Chaque événement économique politique militaire éveillait un écho dont nous retrouvons encore les traces aujourd'hui Non loin d'ici vous passerez, dans une courbe de la Saône devant la statue de l'Homme de la Roche C'est celle d'un Allemand Johann Kleberger considéré comme un bienfaiteur de la ville dont une rue porte encore le nom francisé (rue Cleberg) Nous avons aussi eu longtemps la rue de la Belle Allemande qui était sans doute son épouse

Au 15 siècle finissant à l'apogée de la Renaissance l'étonnante époque des guerres d'Italie fit que le Roi et la Cour s'installèrent à Lyon pour se rapprocher du théâtre des opérations. Le vieux Pont du Rhône retentissait du charroi des troupes Notre Hôtel Dieu fondé en l'an 542, recueillait des blessés. Les fiers chevaliers prenaient un juste repos entre deux campagnes. De cette épopée reste l'appellation de Montée du Garillan, évocation de la bataille de Garigliano où s'illustra le preux Bayard

Le Roi appelait à Lyon les artisans italiens de la soie et les retenait en leur accordant des privilèges exceptionnels

Les banques se multipliaient les importations d'objets de luxe d'épices con

J'ai l'inestimable pri vilège d'avoir été l'élève direct des Professeurs Lannois et Collet et d'avoir bien connu le docteur Garel, alors à la fin de sa carrière mais, comme le disait gentiment Collet toujours *semper vivens*. Ceci se passait vers les années 31 33 où précisément, loin de Lyon — pour l'époque — à Groningue dans le calme des Pays-Bas, les meilleurs des oto-rhino-laryngologistes néerlandais présentaient l'intérêt qu'il y aurait à créer une nouvelle Société de notre spécialité mais d'un caractère particulier *puisqu'elle s'rait fondée avant tout sur l'amitié qui existerait entre ses membres, cooptés en raison de la qualité scientifique de leurs travaux*. Les préliminaires furent rondement menés puisqu'il fin de compte c'est à l'automne de 1926 que se tint la première réunion de notre Collegium à Groningue avec un tel succès que G. Portmann présent, qualifia sa réunion de Locum scientifique ce qui, à l'époque, n'était pas un mince hommage.

Quarante années se sont écoulées depuis, entraînant avec elles leurs joies et leurs satisfactions, mais aussi leurs tristesses et leurs deuils. J ne voudrais pas, en cet instant, omettre de rappeler les noms des oto-rhino-laryngologistes lyonnais qui firent membre du Collegium Henri Al lin, Maurice Jacod, Jean Rebatt et Mayou. Nous saluons la mémoire de ces collègues estimés et respectés et dont chacun porta sa contribution personnelle à nos réunions successives.

Mais aussi quarante années prodigieusement actives, au cours desquelles l'usage de la Médecine tout entière est littéralement transformé à point que la Médecine de 1926 était sûrement à n'en pas douter plus proche de celle d'Hippocrate et de Gallen qu'il ne l'est de celle que nous pratiquons aujourd'hui.

Ayant moi-même vécu ces quatre décennies comme praticien oto-rhino-laryngologiste parisiens à l'avant-garde j n puis m'empêcher d'évoquer les années passées et d'aller à la recherche de mes souvenirs pour y glaner quelques réflexions dont je puisse aujourd'hui tirer une leçon, et cela n'est pas trop modeste. Ce n'est jamais sans mélancolie qu'un homme se penche sur son passé et l'on doit toujours se garder d'une certaine indulgence pour ce qui fut la belle époque. Car l'un de nous eut sa Belle Epoque. Mais ici le bilan doit être établi avec l'impartialité de l'historien qui n'exclut pas la pitié de l'homme.

En 1926, ceux qui avaient la charge de former des élèves, enseignaient, à peu de choses près, la même pathologie oto-rhino-laryngologique qu'ils avaient apprise 20 ou 40 ans plus tôt détrempée et enrichie, il va sans dire par leurs propres travaux. Il n'y avait pas encore eu cette énorme mutation que nous connaissons aujourd'hui.

En d'autres termes, la pointe de combat se situait toujours, en 1926 comme au début du siècle du combat contre l'infection otomastoidienne sinusienne muco-purulente et leurs complications intracrâniennes, vasculaires et sanguines. Combat trop souvent en retraite car on le savait comme moi, il y avait une lutte constante et effroyable contre les cancers du domaine oto-rhino-laryngologique mais ce n'était le fait que de trop rares pionniers isolés et battus la plupart se croisaient les bras, avouant leur impuissance et se résignant à des irradiations balbutiantes.

Aujourd'hui, le tableau qui offre à nos yeux s'est radicalement transformé. L'oto-rhino-laryngologie que nous voyons et que nous enseignons n'est plus celle que nous avons apprise. Avant de détailler cette métamorphose je voudrais, un

Claude Bernard natif de Saint Julien dans la campagne au nord de Lyon fit ses premières armes d'élève en pharmacie chez un pharmacien du faubourg de Vaise dont la maison n'a disparu qu'il y a peu d'années. A l'époque le jeune Claude voyait son avenir dans la littérature et, plus précisément dans la tragédie et dans le drame. Mais c'était avant sa rencontre avec Magendie et son envol pour les plus hautes découvertes de la physiologie. Las et fatigué par le surmenage qu'il s'imposait au Collège de France Claude Bernard aimait à revenir chaque année dans ce Beaujolais où se trouvait sa demeure une gentilhommière qu'il avait acquise en 1865 aujourd'hui transformée par les soins de généreux mécènes en un musée très simple et très émouvant, que vous visiterez.

L'Ecole de Lyon s'enorgueillit encore de compter parmi ses maîtres, après Jaboulay qui jeta les premières bases de la chirurgie du sympathique René Leriche dont toute la carrière hospitalière et universitaire se fit à Lyon avant que sa réputation ne le fit appeler à Strasbourg puis à Paris. Son œuvre de chirurgien physiologiste et philosophe est trop connue et aussi trop proche de nous pour qu'il soit besoin de la rappeler.

Lyon est sans doute après la capitale la seule ville de France à compter deux prix Nobel et la même année en 1912. L'un Victor Grignard Prix Nobel de Chimie pour sa découverte fondamentale des composés organo-magnésiens l'autre Alexis Carrel Prix Nobel de Médecine Carrel dont nous avons célébré il y a peu par l'apposition d'une plaque commémorative la maison natale, fit toutes ses études de médecine à Lyon puis, tenté par le désir de voir du pays, il alla d'abord au Canada avant que l'accueil de nos amis américains le fixât au Rockefeller Institute à New York. Là il put trouver les possibilités techniques et expérimentales qui lui permirent d'élaborer et de systématiser la culture des tissus, sa grande et originale découverte.

Vous me reprocheriez d'oublier que nous sommes oto-rhino-laryngologistes, si je ne vous disais quelques mots des débuts de notre spécialité à Lyon. Après quelques praticiens consciencieux mais obscurs — l'un d'eux Antonin Jolly fut cependant le premier à traduire en Français l'œuvre de Politzer — ils furent trois à créer l'enseignement de l'oto-rhino-laryngologie après avoir été eux mêmes les élèves des pionniers et des initiateurs de la première génération en Italie en France mais surtout en Autriche et en Allemagne.

Jean Garel se fit connaître par des descriptions cliniques de la syphilis nasale et d'affections laryngées qui ont conservé toute leur valeur aujourd'hui. Mais aussi — c'était un esprit curieux et un technicien habile épris de nouveauté — nous lui devons d'excellentes photographies du larynx qu'il réalisa bien avant 1914. Maurice Lannois s'intéressait surtout à l'oreille les chapitres qu'il a consacrés à la pathologie oto-mastoidienne dans son *Traité d'oto-rhino-laryngologie* méritent souvent d'être relus encore maintenant et cela nous inciterait parfois à plus de modestie. Tous les deux ont fait souche de laryngologistes. C'est pour moi une joie de saluer ici même leurs petits fils.

Le troisième plus récemment disparu Frédéric Justin Collet, fut un esprit très original particulièrement attiré par les plus étroites corrélations de l'otologie et de la laryngologie avec la neurologie. Clinicien très avisé, étonnamment intuitif il a beaucoup apporté à ces chapitres encore mal défrichés, notamment dans le domaine des paralysies laryngées. Le nom de Collet n'est il pas encore mondialement connu par le Syndrome de paralysie des quatre dernières paires crâniennes qu'il décrit le premier en 1920 de façon magistrale et définitive.

Il m'estimable privilège d'avoir été l'élève direct des Professeurs Lannols et Collet et d'avoir bien connu le docteur Garel, alors à la fin de sa carrière mais, comme le disait gentiment Collet toujours *semper virens*. Ceci se passait vers les années 24-25 ou peut-être même, loin de Lyon — pour l'époque — à Groningue dans le calme des Pays-Bas, les meilleurs des oto-rhino-laryngologistes néerlandais présentaient l'intérêt qu'il y aurait à créer une nouvelle Société de notre spécialité mais d'un caractère particulier *puisque elle était fondée avant tout sur l'amitié qui existerait entre ses membres, choisis en raison de la qualité scientifique de leurs travaux*. Les préliminaires furent rapidement menés puis, en fin de compte c'est à l'automne de 1926 qu'eut lieu la première réunion de notre Collegium à Groningue avec un tel succès que G. Portmann présent, qualifia le résultat de Locarno scientifique ce qui à l'époque n'était pas un mince hommage.

Quarante années se sont écoulées depuis, entraînant avec elles leurs joies et leurs satisfactions, mais aussi leurs tristesses et leur deuil. Je ne pourrais pas, en cet instant, omettre de rappeler les noms des oto-rhino-laryngologistes lyonnais qui furent membres du Collegium : Henri Aloin, Maurice Jacod, Jean Rebail, René Mayoux. Nous saluons la mémoire de ces collègues estimés et respectés et dont chacun apporta sa contribution personnelle à nos réunions successives.

Mais au fil du temps nos idées prodigieusement actives, à cours lesquelles le visage de la Médecine tout entière est littéralement transformé au point que la Médecine de 1926 était vraiment, à n'en pas douter plus proche de celle d'Hippocrate et de Galien qu'elle l'est de celle que nous pratiquons aujourd'hui.

Ayant moi-même vécu ces quatre décennies comme praticien oto-rhino-laryngologiste puis à l'avant-garde je ne puis m'empêcher d'évoquer les années passées et d'aller à la recherche de mes souvenirs pour y glaner quelques réflexions dont je puisse aujourd'hui tirer un leçon. Cela n'est pas trop audacieux. Ce n'est qu'une mélancolie qu'un homme se penche sur son passé et l'on doit toujours se garder d'une certaine indulgence pour ce qui fut la belle époque. Car chacun de nous vit sa Belle Époque. Mais il est bon de faire le bilan et d'être établi avec l'impartialité de l'historien qui ne clôt pas la sympathie de l'homme.

En 1926, ceux qui avaient la charge de former des élèves, enseignaient, à peu près, les mêmes choses, la même pathologie oto-rhino-laryngologique qu'ils vivaient depuis 30 ou 40 ans, plus tôt développée et enrichie. Il va sans dire par leurs propres travaux. Il n'y avait plus encore eu cette étonnante mutation que nous connaissons aujourd'hui.

En d'autres termes, la politique du combat se situait toujours, en 1926 comme au début du siècle, dans la lutte contre l'infection otomaxillaire sinusienne et myxalléenne même et leurs complications intracrâniennes, vasculaires et sanguines. Combat trop souvent en retrait, vous le savez comme moi. Il y avait aussi les courageux efforts chirurgicaux contre les cancers du domaine oto-rhino-laryngologique mais ce n'était que de trop rares pionniers isolés et obstinés. La plupart se croisaient les bras, avouant leur impuissance et se résignant à des irradiations balbutiantes.

Aujourd'hui, le visage qui offre à nos yeux s'est radicalement transformé. L'oto-rhino-laryngologie que nous voyons et que nous enseignons n'est plus celle que nous avons connue. Avant d détailler cette métamorphose je pourrais, un

Claude Bernard natif de Saint Julien dans la campagne au nord de Lyon, fit ses premières armes d'élève en pharmacie chez un pharmacien du faubourg de Vaise dont la maison n'a disparu qu'il y a peu d'années. A l'époque le jeune Claude voyait son avenir dans la littérature et plus précisément dans la tragédie et dans le drame. Mais il était avant sa rencontre avec Magendie et son envol pour les plus hautes découvertes de la physiologie. Las et fatigué par le surmenage qu'il s'imposait au Collège de France Claude Bernard aimait à revenir chaque année dans ce Beaujolais où se trouvait sa demeure une gentilhommière qu'il avait acquise en 1865 aujourd'hui transformée par les soins de généreux mécènes en un musée très simple et très émouvant que vous visiterez.

L'école de Lyon s'enorgueillit encore de compter parmi ses maîtres, après Jaboulay qui jeta les premières bases de la chirurgie du sympathique René Leriche dont toute la carrière hospitalière et universitaire se fit à Lyon avant que sa réputation ne le fit appeler à Strasbourg puis à Paris. Son œuvre de chirurgien physiologiste et philosophe est trop connue et aussi trop proche de nous pour qu'il soit besoin de la rappeler.

Lyon est sans doute après la capitale la seule ville de France à compter deux prix Nobel et la même année en 1912. L'un Victor Crignard Prix Nobel de Chimie pour sa découverte fondamentale des composés organo-magnésiens l'autre Alexis Carrel Prix Nobel de Médecine Carrel dont nous avons célébré il y a peu par l'apposition d'une plaque commémorative la maison natale fit toutes ses études de médecine à Lyon puis, tenté par le désir de voir du pays, il alla d'abord au Canada avant que l'accueil de nos amis américains le fixât au Rockefeller Institute à New York. Là il put trouver les possibilités techniques et expérimentales qui lui permirent d'élaborer et de systématiser la culture des tissus, sa grande et originale découverte.

Vous ne reprocheriez d'oublier que nous sommes oto-rhino-laryngologistes, si je ne vous disais quelques mots des débuts de notre spécialité à Lyon. Après quelques praticiens consciencieux mais obscurs — l'un d'eux Antonin Jolly fut cependant le premier à traduire en Français l'œuvre de Politzer — ils furent trois à créer l'enseignement de l'oto-rhino-laryngologie après avoir été eux mêmes les élèves des pionniers et des initiateurs de la première génération en Italie en France mais surtout en Autriche et en Allemagne.

Jean Garel se fit connaître par des descriptions cliniques de la syphilis nasale et d'affections laryngées qui ont conservé toute leur valeur aujourd'hui. Mais aussi il était un esprit curieux et un technicien habile épris de nouveauté nous lui devons d'excellentes photographies du larynx qu'il réalisa bien avant 1914. Maurice Lannois s'intéressait surtout à l'oreille les chapitres qu'il a consacrés à la pathologie oto-mastoidienne dans son Traité d'oto-rhino-laryngologie mériteraient souvent d'être relus encore maintenant et cela nous inciterait parfois à plus de modestie. Tous les deux ont fait souche de laryngologistes. C'est pour moi une joie de saluer ici même leurs petits-fils.

Le troisième plus récemment disparu Frédéric Justin Collet fut un esprit très original particulièrement attiré par les plus étroites corrélations de l'otologie et de la laryngologie avec la neurologie. Clinicien très avisé étonnamment intuitif il a beaucoup apporté à ces chapitres encore mal défrichés, notamment dans le domaine des paralysies laryngées. Le nom de Collet n'est il pas encore mondialement connu par le Syndrome de paralysie des quatre dernières paires crâniennes qu'il décrivit le premier en 1900 de façon magistrale et définitive.

J'ai l'inestimable privilège d'avoir été l'élève direct des Professeurs Lannols et Collet et d'avoir bien connu le docteur Garel, au ras de la fin de sa carrière mais, comme le disait gentiment Collet toujours *sempervirens* Cecl se passait vers les années 24-25 où précisément, loin de Lyon — pour l'époque — à Groningue dans le calme des Pays-Bas, les meilleurs des oto-rhino-laryngologistes néerlandais prévenaient l'intérêt qu'il y aurait à créer une nouvelle Société de notre spécialité mais d'un caractère particulier *par laquelle serait fondée avant tout une amitié qui existerait entre ses membres, cooptés en raison de la qualité scientifique de leurs travaux*. Les préliminaires furent rapidement menés puis qu'en fin de compte c'est à l'automne de 1926 que se tint la première réunion de notre Collegium à Groningue avec un tel succès que G. Portmann, présent, qualifia sa réussite d'*Locarno scientifique* ce qui à l'époque n'était pas un mince hommage.

Quarante années se sont écoulées depuis, entraînant avec elles leurs joies et leurs satisfactions, mais aussi leurs tristesses et leur deuil. Je ne voudrais pas, en cet instant, m'efforcer de rappeler les noms des oto-rhino-laryngologistes lyonnais qui furent membres du Collegium Henri Aloin, Maurice Jacod, Jean Rebattu, René Mayou. Nous saluons la mémoire de ces collègues estimés et respectés et dont chacun porta sa contribution personnelle à nos réunions successives.

Mais aussi quarante années prodigieusement actives, au cours desquelles le visage de la Médecine tout entière est littéralement transformé au point que la Médecine de 1926 était assurément, à n'en pas douter plus proche de celle d'Hippocrate et de Galien qu'elle ne l'est de celle que nous pratiquons aujourd'hui.

Aya-t-il moi-même tenu ces quatre décennies comme praticien oto-rhino-laryngologiste parfois à l'avant-garde j'en puis empêcher d'évoquer les années passées et d'aller à la recherche de mes souvenirs pour y glaner quelques réflexions dont je puis aujourd'hui tirer une leçon si cela est pas trop tardif. Ce n'est jamais sans mélancolie qu'un homme se penche sur son passé et l'on doit toujours se garder d'une certaine indulgence pour ce qui fut la belle époque. Car chacun de nous a eu sa Belle Époque. Mais ici le bilan doit être établi avec l'impartialité de l'historien qui n'exclut pas la sympathie de l'homme.

En 1926 ceux qui ont la charge de former des élèves, enseignaient, à peu de choses près, la même pathologie oto-rhino-laryngologique qu'ils avaient apprise 30 ou 40 ans plus tôt, développée et enrichie il va sans dire par leurs propres travaux. Il n'y avait pas encore eu cette étouffante *masclatio* que nous enregistrons aujourd'hui.

En d'autres termes, la pointe de combat se situait toujours, en 1926 comme au début du siècle, dans la lutte contre l'infection otomastoidienne sinusienne muco-purulente et leurs complications intracrâniennes, auriculaires et sanguines. Combat trop souvent en retraite vu le savoir comme moi. Il y avait avec les courageux efforts chirurgicaux contre les cancers du domaine oto-rhino-laryngologique mais ce n'était pas là que de trop rares pionniers isolés et ballonnés la plupart se croisaient les bras, avouant ainsi leur impuissance. Ils s'étaient livrés à des irradiations balbutiantes.

Aujourd'hui le tableau qui offre à nos yeux s'est radicalement transformé. L'oto-rhino-laryngologie que nous voyons et que nous enseignons n'est plus celle que nous voyons appelée à se détailler cette métamorphose je voudrais, un

instant en rechercher les principales raisons. Il me semble que l'Oto-Rhino-Laryngologie est peut-être la branche de la Médecine qui se soit le plus renouvelée car elle a tiré avantage d'abord de toutes les conquêtes générales de la Médecine progrès thérapeutiques avec les antibiotiques, les corticoïdes, les anti-inflammatoires progrès techniques innombrables en radiologie en radiothérapie en endoscopie en appareillage opératoire. Mais aussi et en plus, elle a bénéficié des recherches propres qui ont été très activement poursuivies dans son domaine par une pléiade d'esprits de qualité novateurs, largement ouverts à toutes les possibilités qui s'offraient.

Et là nécessairement je dois proclamer l'éclatante et parfaite réussite de l'entreprise lancée par les fondateurs du Collegium. Il n'est pas une découverte pas une innovation pas une amélioration technique ou autre depuis 40 ans, dans le domaine oto-rhino-laryngologique dont le Collegium n'ait eu la *primauté* par les travaux de l'un de ses membres. Cette performance a de quoi susciter l'admiration et nous devons beaucoup de reconnaissance à Eelco Hulzinga pour avoir si bien su le montrer dans son Histoire du Collegium. Cela a tout de même quelque chose de prodigieux de penser que toute la laryngologie moderne depuis De Kleyn toute la chirurgie de la surdité depuis Shambaugh Sr Holmgren et Sourdis — cette chirurgie qui trouva à Bruxelles son nom de baptême cophochirurgie sous la plume de notre cher et regretté Gabriel Hugué — tout cela et bien d'autres chapitres encore ont été écrits à l'intention du Collegium et présentés à l'une de ses réunions.

Ce juste hommage rendu scrutons mieux le nouveau visage de l'Oto-Rhino-Laryngologie. L'infection — sous aucune de ses formes — ne nous fait plus peur car nous avons tous les moyens pour la juguler. Du même coup toutes les audaces chirurgicales se trouvent encouragées par cette maîtrise de l'infection en même temps qu'elles bénéficient de toutes les ressources de l'anesthésie et de la réanimation.

Ce souci cette crainte autrefois majeurs de l'infection étant totalement éliminés, notre spécialité trouve enfin son véritable chemin. Elle peut répondre en ce dernier tiers du XX^e siècle à sa vocation naturelle la conservation et la restauration fonctionnelles et sensorielles.

Restaurations très variées : restauration de l'ouïe par une chirurgie de plus en plus souple et physiologique ou par des prothèses de plus en plus efficaces et mieux individualisées ; restauration de la voix et de la parole par une action chirurgicale antitumorale pleinement valable suivie d'une rééducation appropriée et encore restauration par la chirurgie réparatrice des dégâts esthétiques résultant de lésions traumatiques ou pathologiques et parfois aussi d'imperfections congénitales.

Un autre grand caractère de l'évolution du siècle est la prévention défense préventive contre les agents nocifs physiques ou chimiques ou même bactériens et viraux qui sont une des rançons de notre civilisation technique. Je cite seulement deux grands fléaux : empoisonnements et traumatismes sonores.

Ainsi sauvegardant l'ouïe et la parole les protégeant dans toute la mesure possible contre des agressions quotidiennes, réparant les dégâts autant que faire se peut, l'Oto-Rhino-Laryngologie actuelle se montre bien comme une spécialité à vocation éminemment sociale la plus sociale peut-être puisqu'elle est, en définitive la spécialité par essence de l'émission et de la réception du message humain.

Cette grande leçon doit être entendue et méditée: Comme médecins et comme oto-rhino-laryngologistes, notre unique objectif est la protection, la défense et la guérison de l'Homme et dans ce qu'il a de plus noble — ce message qui est peut-être la prérogative primordiale de *l'Homo Sapiens*. C'est dire que tout doit se subordonner à cet objectif essentiel, tout doit s'ordonner en fonction de lui: rien ne doit nous le masquer. N'est-ce pas en respectant cet impératif que la recherche purement scientifique — gloire durable et légitime de notre Collegium — pourra le mieux poursuivre son action toujours bienfaisante et sa marche victorieuse vers le progrès.

40 YEARS COLLEGIUM O.R.L.A.S

EELCO HUIZINGA
Groningue Pays Bas

Monsieur le Président mes chers amis

A mon avis c'est une excellente idée de célébrer le Jubilé de la fondation de notre Collegium il y a 40 ans par Benjamin et de Kley. Notre président mon très actif et dynamique ami Mounier Kuhn s'est donné beaucoup de peine nous devons être très reconnaissants. Il a organisé un programme qui est vraiment digne pour un jubilé du Collegium.

40 ans cela veut dire que la génération des fondateurs est presque disparue c'est très juste de commémorer la fondation du Collegium maintenant et pas après 50 ans, encore attendre 10 ans probablement ce serait trop tard. Maintenant il y a encore quelques membres honoraires qui ont le souvenir vif du commencement avec un cerveau pas trop obscurci.

Le président m'a demandé de prendre encore la parole ici. J'ai accepté avec plaisir. Le Collegium est très cher pour les membres anciens, avec tant de bons souvenirs. C'est un sujet fascinant aussi parce qu'on ne peut pas le discuter sans considérer l'arrière plan du développement de la médecine dans ces 40 ans. Quels changements! Mais je suis vraiment un peu confus de me trouver ici placé si haut dans cette chaire du grand réfectoire de la Communauté des Soeurs de l'Hôtel Dieu. Il y a des risques qu'il y a parmi vous quelques uns qui trouveront que le sujet et le contenu de ce petit discours ne soient pas en concordance avec cette chaire. Mais je crois que l'idée de notre président est tout à fait raisonnable. Il connaît très bien les sentiments de nos anciens membres pour notre Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum. Pour eux c'est une question importante que dans un avenir heureux les nouveaux membres aient les mêmes sentiments. Il savait donc bien que je parlerai principalement de l'amour et de la paix, c'est tout à fait dans le sens des idées qui étaient certainement propagées de cette chaire. Je parlerai de notre grand amour pour le Collegium de l'Amicitiae Sacrum et donc indirectement de la paix qui est seulement possible par des relations amicales internationales.

Je suis un peu déçu que pendant mon secrétariat le contact avec les Russes n'est pas rétabli. Mon successeur notre secrétaire général Leonard Jongkees aura probablement plus de succès. La science est très internationale. Dans le numéro de Mars du périodique connu *Science* est paru "Science has been one of the few meeting grounds of Russia and the West where communication and trust are possible, goals and methods have been similar and science has done much to further the resolution of our conflicts. The reason for this effusion were the shots at the moon.

Of course science is international and friendly relations in this field may be of general influence. We can be very proud of our Collegium with



Ekeo Himzinga

its very international and scientific background Everybody with scientific merits in O.R.L. and who comes to us in friendship is welcome in our midst When we were in London in 1954 we joined with much enthusiasm the song of the Collegium

From A la and America
From Per la and Peru
We greet you—Bienvenida
Souhait de bienvenu

Willkommen, benvenuto
Old friendships to renew
Icelander or Basuto
We welcome each of you

The word ar till very up to date

J'ai été cette revue américaine il connait Science parceque ces mots indiquent clairement comment la science est importante pour les relations amicales entre les peuples. Cette fois c'était un intérêt commun pour envoyer des projectiles à la lune Tirer sur la lune — cela ne m'intéresse pas beaucoup Moi je suis d'une génération qui l'a fait passer toutes sortes de bonnes choses romantiques au clair de la lune. Le temps a bien changé maintenant on tire sur cet objet. Mais laissez les seulement continuer de tirer sur la lune c'est beaucoup mieux de tirer les uns sur les autres.

Le Collegium fut fondé dans les Pays-Bas. C'est un pays remarquable avec beaucoup de contrastes, mais quand on est un peu philosophe on

40 YEARS COLLEGIUM O.R.L.A.S

EELCO HUIZINGA
Groningue Pays Bas

Monsieur le Président mes chers amis

A mon avis c'est une excellente idée de célébrer le jubilé de la fondation de notre Collegium, il y a 40 ans par Benjamins et de Kleyn Notre président mon très actif et dynamique ami Mounier Kuhn s'est donné beaucoup de peine nous devons être très reconnaissants Il a organisé un programme qui est vraiment digne pour un jubilé du Collegium

40 ans cela veut dire que la génération des fondateurs est presque disparue c'est très juste de commémorer la fondation du Collegium maintenant et pas après 50 ans, encore attendre 10 ans probablement ce serait trop tard Maintenant il y a encore quelques membres honoraires qui ont le souvenir vif du commencement avec un cerveau pas trop obscurci

Le président m'a demandé de prendre encore la parole ici. J'ai accepté avec plaisir le Collegium est très cher pour les membres anciens avec tant de bons souvenirs C'est un sujet fascinant aussi parce qu'on ne peut pas le discuter sans considérer l'arrière plan du développement de la médecine dans ces 40 ans Quels changements? Mais je suis vraiment un peu confus de me trouver ici placé si haut dans cette chaire du grand réfectoire de la Communauté des Soeurs de l'Hôtel Dieu Il y a des risques qu'il y a parmi vous quelques uns qui trouveront que le sujet et le contenu de ce petit discours ne soient pas en concordance avec cette chaire Mais je crois que l'idée de notre président est tout à fait raisonnable Il connaît très bien les sentiments de nos anciens membres pour notre Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum Pour eux c'est une question importante que dans un avenir heureux les nouveaux membres aient les mêmes sentiments Il savait donc bien que je parlerai principalement de l'amour et de la paix c'est tout à fait dans le sens des idées qui étaient certainement propagées de cette chaire Je parlerai de notre grand amour pour le Collegium de l'Amicitiae Sacrum et donc indirectement de la paix qui est seulement possible par des relations amicales internationales

Je suis un peu déçu que pendant mon secrétariat le contact avec les Russes n'est pas rétabli Mon successeur notre secrétaire général Leonard Jonghees aura probablement plus de succès La science est très internationale Dans le numéro de Mars du périodique connu *Science* est paru "Science has been one of the few meeting grounds of Russia and the West where communication and trust are possible goals and methods have been similar and science has done much to further the resolution of our conflicts The reason for this effusion were the shots at the moon

Of course science is international and friendly relations in this field may be of general influence We can be very proud of our Collegium with

grand d'eux mon ami Georges Portmann est encore en pleine forme parmi nous, mais je ne l'appellerai jamais un grand animal. Il y a bien des différences entre les peuples. Vous connaissez peut-être cette petite histoire de trois messieurs qui sont assis sur un banc dans le bois de Boulogne : un Anglais, un Allemand et un Français. Une amazone passe, tous les trois regardent bien et alors l'Anglais dit : "A beautiful horse !" l'Allemand dit : "ein strammer Sitz !" et le Français dit : "Ah ! quelle jolie femme." Je crois que l'Anglais qui regarde le cheval et le Français qui regarde la jolie femme peuvent s'entendre très bien. Ils se sont aussi toujours très bien entendu dans le Collegium.

There are numerous stories about English prudery and tendency to a splendid isolation. Aldous Huxley tells of a lady watching for a long time an enormous hippo in the Zoo and then she asks the keeper "Please, can you tell me—this hippo, is it a male or a female?" The keeper answers very seriously "Madame, that is a question which is only interesting for another hippo." Some time ago there was the following headline in an English newspaper "Heavy storm sweeps the Channel the continent is totally isolated. But I must say that already from the beginning I have noticed nothing of this prudery and tendency to isolation. Our first members like Gray Tweedle Cleminson, Fraser and Brown Kelly were very good members and very good friends. I am very sorry that my friend Sir Victor is not in our midst. I hope he will recover soon.

Monsieur le Président, je dois m'excuser. Je ne peux pas continuer comme ça. Je vous ennuyerais tous en parlant du passé si personnellement, c'est une faute que j'ai probablement aussi fait dans ma communication sur l'histoire du Collegium. Mais on a toujours la tendance de parler trop de ses propres souvenirs et amitiés, surtout quand ils sont tellement chers. Mais je tiens encore à dire que c'est par le Collegium que j'ai trouvé mes plus grands amis et je suis sûr qu'il y a parmi vous beaucoup qui peuvent dire la même chose. Les membres ont montré aussi souvent leur grand amour pour le Collegium par en venant à nos congrès sous des circonstances assez difficiles. En Helsinki 1931 on apprécia beaucoup la présence de Georges Portmann qui avait pris la route de Bordeaux à Sao Paulo via Helsinki. Paul H. Hager avait fait un voyage encore plus compliqué de Chicago à Rio de Janeiro par Helsinki.

Le Collegium fut fondé pour discuter dans une sphère amicale des problèmes purement scientifiques. La clinique n'est pas du tout exclue mais alors au cas où un problème scientifique doit être prédominant. En pratique les communications s'occupent surtout avec ce qu'on appelle basic research. On comprendra qu'avec les grands succès de la clinique on a eu de temps en temps des difficultés, les cliniciens aiment tellement d'en parler. Cela augmentera sans doute dans l'avenir. Mais il faut être très strict autrement le Collegium perdrait son caractère.

Mes leçons, probablement cela vous a donné que je ne suis pas commencé avec la science mais avec l'innocence sacrée. Mais la science dans

sait que notre vie sur terre est seulement intéressante par les contrastes. On nous a fait des reproches que nous sommes trop matérialistes, mais on trouve chez nous les plus belles peintures et les plus folles fleurs du monde.

Les Anglais ont dit « The Fault of the Dutch is giving too little and asking too much » Mais nous avons donné une chose très importante. Notre pays d'Erasme a été pour le monde entier un exemple de la tolérance. Nous avons cessé deux siècles avant des autres pays de brûler des sorcières. Nous avons reçu les réfugiés de tous les pays de l'Europe : les huguenots, les juifs, les mennonites. Peut-être cela a joué aussi un rôle dans la fondation du Collegium qui était naturellement en premier lieu un grand succès personnellement pour mon maître Benjamins et mon ami de Kleyn.

En 1920, 8 ans après la guerre mondiale No 1, les relations franco-belgo-allemandes n'étaient pas encore normales. Au contraire, en 1922 on avait déjà organisé à Paris un congrès international d'O.R.L. mais sans Allemands. En 1920 on n'était pas encore intéressé en Belgique mais heureusement pour le Collegium la France était représentée par Mouret et Portmann. J'ai déjà décrit la rencontre à Groningue de Portmann et de Voss de Francfort : une rencontre qui a été très importante pour l'avenir du Collegium et qui a inspiré Portmann pour son discours sur un « Locarno scientifique ». Vous connaissez tous Portmann comme un orateur brillant mais à Groningue en 1926 il a surpassé soi-même.

Voss ist für uns sehr wichtig gewesen in den ersten Jahren des Collegiums. Er war ein sehr liebenswürdiger Mensch. Er wurde sehr geschätzt im Collegium, besonders durch seine Bemühungen, ist der gute Kontakt zwischen den Deutschen und den Alliierten sehr glatt zu Stande gekommen. Es ist auch gut einmal festzustellen, dass die Freundschaft im Collegium sich auch bewährt hat während des letzten Weltkrieges. So hat Lemaitre mir erzählt wie dankbar er war für Bemühungen von Eckert Möbius in Paris. So weiss ich auch bestimmt, dass von Eicken 3 Söhne von Collegium Mitgliedern aus sehr schwierigen Umständen gerettet hat. Aber genug über den Krieg, lasst uns versuchen diesen vollkommen zu vergessen. Wir erinnern uns lieber an die letzte Tagung in Würzburg unter Wullstein und die wenigen Älteren werden denken an die Tagung in Frankfurt 1930 unter Voss. Sie gehören zu den besten Tagungen des Collegiums.

Wir bleiben natürlich immer dankbar für das viele, das das deutsche Sprachgebiet beigetragen hat für die Entwicklung der O.H.L. Viele Jahre war Wien das Mekka für unsere Spezialität. Hofer hat darüber so gut gesprochen in Wien 1959. Vielleicht ist das auch ein Grund, dass Wien bis jetzt den Rekord hat mit 97 Teilnehmern.

Voss était une grande personnalité. Il y en avait plus parmi nos premiers membres d'Allemagne comme Wittmaack, Denker, Brünings. On les appelait en Allemagne « ein grosses Tier », cela veut dire « un grand animal ». Naturellement parmi nos premiers membres français étaient aussi des maîtres très importants comme Mouret. Je suis très heureux que le plus

field of activity is very small now. There are many conferences on a limited subject as audiology vestibular organ, allergy broncho-oesophagology smell phonetics, etc. But all these subjects belong to O.R.L., which has developed from a small organ-specialty to an important part of medicine. It was a very good idea that we have also organised symposiums on a certain subject as by Dohleman under the presidency of Arslan in Padua and by Michel Portmann here under the presidency of Mounier Kuhn.

We may be very happy that we have chosen this very fascinating specialism of O.R.L. with so many and so various possibilities of research. There are also so many contacts with physiology and general medicine that an oto-laryngologist with interest in his work is certainly not this narrow minded modern specialist as described so well by Ortega y Gasset.

The future of our Collegium depends totally on the scientific standing of our members and with all these specialists it will be difficult to make the right choice for our new members. More and more research work is team work. We cannot take the whole team, the spiritual motor must be chosen. But the greatest problem will be this. When the Collegium started there were a great number of the most prominent clinicians in O.R.L. who were doing research work. To-day there are still some fortunately but they will be rare. In the future it will be difficult for the head of the department to find time for research work. There will be more and more full time clinicians and full-time research men. Let us hope in the clinic with a close collaboration. The work in the laboratory of the clinic must be for a good deal inspired by the clinician. Medicine certainly is not a sterile science. But whom shall we choose as new members in the Collegium? The clinician who gave the inspiration or the research man who did the work. The latter will often be a theorist. Their number will certainly increase in future.

From the beginning we have been so fortunate to have the help of physiologists, physicists and anatomists, we cannot go further without their support. We feel very happy that they are in our midst and I have the strong impression that this is reciprocal. A theorist who devotes his life to research work in our field is often much more esteemed in our circle than in their own. Most of our theorists are working on the ear and their colleagues find it only a tiny organ which gives—as once the latest Nobel Prize winner in Holland Zernike said to me—much dirty work because of all the unknown factors in this complicated organ.

We all know that this tiny organ is extremely important for the intellectual development of every human individual as it was also for mankind evolution. We wrote once that it is quite possible to imagine a further development when at a certain moment all the primitive men had become blind but certainly not when all had become totally deaf. There are many who accept the theory that the origin of mankind is rooted in the quietation of speech and language. In any case speech and language

le Collegium cela veut dire la valeur des communications a été presque toujours excellente. Cela va de soi le Collegium était d'emblée une société très sélecte. Je ne mentionnerai pas les vivants, je ne veux pas laisser rougir plusieurs parmi vous. Il faut seulement consulter la liste de nos disparus la « *tabula eorum qui supremum diem obierunt* ». Vous y trouverez presque tous les grands noms d'O.H.L. de la première moitié de ce siècle. Il faut seulement parcourir les 24 comptes rendus de nos séances, n'en déplaise un petit papier rouge dans nos comptes rendus de Würzburg, vous verrez que la plupart des communications étaient d'un haut niveau scientifique.

Le fait que cet Amicitiae Sacrum a tellement réussi n'est pas seulement important pour nous personnellement. Les communications on peut les lire plus tard mais tous ces contacts qui sont la conséquence de cette amitié ont été très utiles. Cela a donné beaucoup d'échange d'opinions et beaucoup de visites aux cliniques et aux laboratoires et aussi un grand échange d'assistants et d'élèves. Pour la nouvelle génération c'est facile de continuer avec l'amicitiae sacrum pour la science il y aura plus de difficultés. C'est en rapport avec le développement au dernier temps de la science et surtout de la médecine.

There is much difference in medicine of 1926 as compared to that in 1966 the progress in the last decades being enormous. It is an astonishing thing that this was said already often in the past. It is difficult to believe now that the greatest men in medicine as Boerhaave in 1703 Charcot in 1880 Helmholtz in 1890 and Osler in 1912 all said the same. The progression in medicine during their lives had been so important and fundamental that for the future only small contributions could be expected. One cannot imagine that somebody would say such a thing in 1966. We expect much from the future in any case progress in science progression in the results of the treatment of patients. But we are living in a time of glorification of technique perhaps some time the whole mankind will be the victim. There are also drawbacks in this development in medicine with more and more specialists and more and more complicated apparatus.

I am a little sentimental when I recall how I worked in 1926 every afternoon only with the exception of emergencies in the laboratory. I made and coloured all the slides of the microscopy of the animal experiments and made also the microphotographs. Who is now making himself his slides or his photographs? For this there seems to be no time and there are specialists for everything. A good novel of the American author John P. Marquand has the title *Point of no return*. It is the tragedy of a career. One could also write on Point of no Return the tragedy of science and technique, which brought us the superficiality with all these specialists this crazy hurried life and the atom bomb. But we cannot return and certainly not in medicine for the benefit of mankind.

This rapid development gives already problems for our Collegium which certainly will increase in future. For most of the scientific workers the

field of activity is very small now. There are many conferences on a limited subject as audiology vestibular organ, allergy broncho-oesophagology smell phonetics, etc. But all these subjects belong to O.R.L., which has developed from a small organ specialty to an important part of medicine. It was a very good idea that we have also organised symposiums on a certain subject as by Dohlman under the presidency of Arslan in Padua and by Michel Portmann here under the presidency of Mounier Kuhn.

We may be very happy that we have chosen this very fascinating specialism of O.R.L. with so many and so various possibilities of research. There are also so many contacts with physiology and general medicine that an oto-laryngologist with interest in his work is certainly not this narrow minded modern specialist as described so well by Ortega y Gasset.

The future of our Collegium depends totally on the scientific standing of our members and with all these specialists it will be difficult to make the right choice for our new members. More and more research work is team-work. We cannot take the whole team, the spiritual motor must be chosen. But the greatest problem will be this. When the Collegium started, there were a great number of the most prominent clinicians in O.R.L. who were doing research work. To-day there are still some fortunately but they will be rare. In the future it will be difficult for the head of the department to find time for research work. There will be more and more full-time clinicians and full time research men. Let us hope in the clinic with a close collaboration. The work in the laboratory of the clinic must be for a good deal inspired by the clinician. Medicine certainly is not a sterile science. But whom shall we choose as new members in the Collegium. The clinician who gave the inspiration or the research man who did the work. The latter will often be a theorist. Their number will certainly increase in future.

From the beginning we have been so fortunate to have the help of physiologists, physicists and anatomists, we cannot go further without their support. We feel very happy that they are in our midst and I have the strong impression that this is reciprocal. A theorist who devotes his life to research work in our field is often much more esteemed in our circle than in their own. Most of our theorists are working on the ear and their colleagues find it only a tiny organ which gives—as once the latest Nobel Prize winner in Holland Zernike said to me—much dirty work because of all the unknown factors in this complicated organ.

We all know that this tiny organ is extremely important for the intellectual development of every human individual, as it was also for mankind evolution. Wells wrote once that it is quite possible to imagine a further development when at a certain moment all the primitive men had become blind but certainly not when it had become totally deaf. There are many who accept the theory that the origin of mankind is rooted in the acquisition of speech and language. In any case speech and language

le Collegium cela veut dire la valeur des communications a été presque toujours excellente. Cela va de soi le Collegium était d'emblée une société très sélecte. Je ne mentionnerai pas les vivants. Je ne veux pas laisser rougir plusieurs parmi vous. Il faut seulement consulter la liste de nos disparus la « tabula eorum qui supremum diem obierunt ». Vous y trouverez presque tous les grands noms d'ORL de la première moitié de ce siècle. Il faut seulement parcourir les 24 comptes rendus de nos séances, n'en déplaise un petit papier rouge dans nos comptes rendus de Würzburg, vous verrez que la plupart des communications étaient d'un haut niveau scientifique.

Le fait que cet Amicitiae Sacrum a tellement réussi n'est pas seulement important pour nous personnellement. Les communications, on peut les lire plus tard mais tous ces contacts qui sont la conséquence de cette amitié ont été très utiles. Cela a donné beaucoup d'échange d'opinions et beaucoup de visites aux cliniques et aux laboratoires et aussi un grand échange d'assistants et d'élèves. Pour la nouvelle génération n'est facile de continuer avec l'amicitia sacrum pour la science il y aura plus de difficultés. C'est en rapport avec le développement au dernier temps de la science et surtout de la médecine.

There is much difference in medicine of 1926 as compared to that in 1966 the progress in the last decades being enormous. It is an astonishing thing that this was said already often in the past. It is difficult to believe now that the greatest men in medicine as Boerhaave in 1703 Charcot in 1880 Helmholtz in 1890 and Osler in 1912 all said the same. "The progression in medicine during their lives had been so important and fundamental that for the future only small contributions could be expected. One cannot imagine that somebody would say such a thing in 1966. We expect much from the future. In any case progress in science, progression in the results of the treatment of patients. But we are living in a time of glorification of technique perhaps some time the whole mankind will be the victim. There are also drawbacks in this development in medicine with more and more specialists and more and more complicated apparatus.

I am a little sentimental when I recall how I worked in 1926 every afternoon only with the exception of emergencies in the laboratory I made and coloured all the slides of the microscopy of the animal experiments and made also the microphotographs. Who is now making himself his slides or his photographs? For this there seems to be no time and there are specialists for everything. A good novel of the American author John P. Marquand has the title *Point of no return*. It is the tragedy of a career. One could also write on *Point of no return* the tragedy of science and technique which brought us the superficiality with all these specialists, this crazy hurried life and the atom bomb. But we cannot return and certainly not in medicine for the benefit of mankind.

This rapid development gives already problems for our Collegium which certainly will increase in future. For most of the scientific workers the

ches pour trouver la vérité et quand on l'approche seulement un peu on a déjà assez de satisfaction pour soi-même. Ces membres honoraires ne travaillent pas pour la gloire. Ils en ont eu déjà assez.

Et bien messieurs, la gloire est une chose assez délicate elle est souvent confondue avec la popularité. Victor Hugo a déjà dit en Ruy Blas la popularité c'est la gloire en deux sous. Peut-être la jeunesse comprendra que j'aime mieux de citer la littérature classique. Pouchkin a dit une fois

la gloire « est un lambeau en couleurs écriardes sur un habit en loques. Pour obtenir la gloire ou la popularité Il ne faut pas choisir une carrière scientifique on doit l'essayer en politique encore beaucoup mieux » est de devenir une vedette ou un as dans un sport. Et cela a été toujours comme ça. Tschekoff raconte dans une de ses nouvelles d'une rencontre dans un train d'un grand architecte et un grand savant. Ils se plaignent parce qu'ils ne sont pas du tout connus, tandis que tout le monde parle d'une chanteuse assez médiocre, mais très belle et avec des mocurs assez légères et d'un coureur qui a justement fait un nouveau record.

Monsieur le Président j'espère que ce petit discours ne vous a pas déçu. Mais en tout cas je vous ai promis de parler surtout de l'amour et bien ce sont devenus deux amours. L'amour pour le Collegium et l'amour pour la science. Ce sont ces deux grandes forces qui nous unissent. Je suis convaincu qu'au sein de la nouvelle génération en soit possédée. Et quand on sait comment le bureau est dans des mains habiles on ne peut pas douter à un grand avenir de notre Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum.

*Prof. Eelco H. Linga,
K. L. V. - Oorheerskande
Acad. med. Ziek. h. Ls.
Groninge, Holland*

ches pour trouver la vérité et quand on l'a proche seulement un peu on a déjà assez de satisfaction pour soi-même Ces membres honoraires ne travaillent pas pour la gloire Ils en ont eu déjà assez.

Et bien messieurs, la gloire est une chose assez délicate elle est souvent confondue avec la popularité Victor Hugo a déjà dit en Ruy Blas La popularité c'est la gloire en deux sous Peut-être la jeunesse comprendra que j'aime mieux de citer la littérature classique Puschkin a dit une fois

la gloire c'est un lambeau en couleurs criardes sur un habit en loques. Pour obtenir la gloire ou la popularité Il ne faut pas choisir une carrière scientifique on doit l'essayer en politique, encore beaucoup mieux c'est de devenir une vedette ou un as dans un sport Et cela a été toujours comme ça Tschekoff raconte dans une de ses nouvelles d'une rencontre dans un train d'un grand architecte et un grand savant. Ils se plaignent parce qu'ils ne sont pas du tout connus, tandis que tout le monde parle d'une chanteuse assez médiocre mais très belle et avec des moeurs assez légères et d'un coureur qui a justement fait un nouveau record.

Monsieur le Président j'espère que ce petit discours ne vous a pas déplu. Mais en tout cas je vous ai promis de parler surtout de l'amour et bien ce sont devenus deux amours, l'amour pour le Collegium et l'amour pour la science Ce sont ces deux grandes forces qui nous unissent. Je suis convaincu qu'aussi la nouvelle génération en soit possédée Et quand on comment le bureau est dans des mains habiles on ne peut pas avoir un grand avenir de notre Collegium Oto-Rhino-Laryngologique et Sacrum

Prof. E. de L. -
 Rect. -
 Doyen -
 Groupes -

are the most characteristic qualities of men. The famous words of von Humboldt are: *Der Mensch ist nur Mensch durch die Sprache*. "We are only men because we have speech. But this was only possible by the presence of this tiny organ."

We all know that the ear has much attention in the Collegium but still I was astonished to find that before as well as after the war no less than two thirds of all communications were on the ear. This seems too much, as there are so many other important subjects in our field. Some of them are almost neglected e.g. the smell with only two communications in all these years. I hope that the younger members will have more interest in the other subjects.

Speaking of younger members, I mean of course the members with still many years before them. There was in the last decades also an enormous change in relation to age. Two generations ago a man of 70 years the age at which one becomes a honorary member of the Collegium, was really a very old man and now—he even seems to have sex. You know perhaps the story of 70 years-old Bill who married a young wife of 20. Before his marriage he met his old friend David who said: "Bill I heard you will marry a young wife. That is awfully dangerous. I heard of men who were dead after a very short time. I will give you a good advice, you must take a boarder. After half a year they met again and then David said: "Bill you look splendid how is your wife?" Oh she is quite well she is pregnant." So then you followed my advice and you took a boarder?" Oh yes. And how is your boarder?" Well she is pregnant too."

Probably some of you are thinking look here that is now a typical old man telling us risky jokes. But I did it only with a certain intention. It seems to me by what I learn from modern literature that sex is so important for the new generation that this must be the way to draw the attention of the young members. For I have to tell you something of importance.

It stands to reason that you consider it a great honour to be a member of the Collegium. But it also seems a very token of health. We were 34 present at the foundation of the Collegium. After 40 years of these happy few 13 are still alive, the eldest are Marschik and Wittmaack probably more than 90 years old. Now look at our honorary members like Sir Victor Portmann, Mygind, Dohlman, Kelemen, Terracol and Sercey—they are really a good example for you still doing excellent scientific work. It is of course *homo ludens* but this is an important game. It is an urge which they cannot stop they must work. It has nothing to do with struggle for a career even not for fame, of this they really had enough.

Jeunes membres du Collegium j'espère que vous suivrez l'exemple de ces membres honoraires qui ont été si fidèles au Collegium depuis le commencement. J'espère que vous aurez à leur âge encore la même envie de travailler scientifiquement. Pour eux c'est une impulsion qu'ils ne peuvent pas arrêter. Avec le vrai sentiment scientifique on fait des recher-

are still affected by these possible changes we decided to study normal and otosclerotic bone by X-ray crystallography—though knowing perfectly well that the crystal structure of normal bone also remains to a great extent obscure.

Some facts concerning the crystalline structure of normal bone based on Frost's report will be cited here. The bone mineral is present as a basic crystalline physical unit termed the hydroxyapatite crystal. It has a chemical formula of $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. This formula represents that of the unit cell, or smallest unit, of a hydroxyapatite crystal. The actual crystals contain hundreds of unit cells and average about 300 Å units in length. The crystals appear needle-shaped and their size may increase with the age of the bone in which they reside.

METHODS

The crystalline structure of bone can be studied with the help of X-ray diffraction. When a narrow X ray beam hits a substance radiation called scattered radiation is caused by the electrons of the atoms in the substance. An interference occurs between the scattered waves from different atoms, and when diffracting material is crystalline a very strong and clear diffraction pattern is obtained. It can be seen as blackenings on a film. On the ground of the mutual positions and intensities of the blackenings one can draw even very deep conclusions on the microstructure of the substance. Many different methods have been developed for producing and studying diffraction patterns. In this work the Debye-Scherrer method was used because the material in question is polycrystalline. The diameter of the Debye-Scherrer camera was 114.6 mm and the exposure time was 2 hours when Ni-filtered CuK radiation of 40 kV and 10 mA was used.

MATERIAL

The study is based on bone samples removed at operations for otosclerosis in the period 1900–66. The samples consist of pieces of stapedial footplates including otosclerotic foci. Parts of the crura of the stapes were frequently incorporated. Other parts of ossicles were studied for comparison. A total of 130 samples have been examined up to the present time. Samples of non-otosclerotic stapes collected from autopsied cases and pieces of inner ear canal wall from an area anterior to the oval window served for control purposes. The fresh bone samples were washed with distilled water and then dried in an incubator and the older samples preserved in formalin were also carefully washed and dried. Some of the samples were prepared with ethylene diamine to eliminate the background radiation due to organic bone matrix and interfering with the diffraction picture. This pretreatment resulted in removal of organic matter.

X RAY CRYSTALLOGRAPHIC STUDIES OF OTOSCLEROTIC BONE

O H MEURMAN M KANTOLA and H PUHAKKA

Turku Finland

*From the Otolaryngological Clinic (Head Prof O H Meurman) and the
Institute of Physics (Head Prof M Kantola) University of Turku*

Utilizing the diffraction phenomenon produced by X rays, samples of normal ossicular chain and of bone removed anterior to the oval window were studied with reference to crystal structure and this structure was compared with that of footplates of the stapes of otosclerosis. The results indicate that the crystal structure of the normal ossicular chain does not differ from that of other human bone. Three types of crystal structure were found in the case of otosclerotic footplates, as follows: normal, complete absence of crystal(s), a structure definitely diverging from normal. A more detailed analysis of the results is in progress. It is still essential at least to compare them with clinical findings and with those based on histological examination.

INTRODUCTION

In an attempt to come nearer the solution to the problems presented by otosclerosis studies have also been directed to the minerals of bone and the question of mineralization.

Comparisons between healthy and otosclerotic bone have shown that for instance the calcium-phosphorus content of the ossicles and of the labyrinthine capsule in otosclerotic patients is less than in normal bone for instance in the mastoid process (Riskner 1940 Merlo & Sillingardi 1952 Maurer 1962). It should be kept in mind however that factors other than otosclerosis play a part in the mineral content of the temporal bone. Thus, for example Karlsson and his co-workers (1954) found on the basis of soft roentgen microradiography that with advancing age the variability of the mineral content increases which suggests that the temporal bone is subject to constant rebuilding in the adult.

Frost (1962) made comparisons of the number of osteocytes, the lacunar volume, the cancellular volume etc. in lamellar bone, fibrotic bone, non-otosclerotic bone and in otosclerotic footplates and found that the bone in the latter bears a great resemblance structurally to the fibrotic bone encountered in connection with healing of fractures and in osteomyelitis.

These few examples seem to suffice to show that also the inorganic structure of otosclerotic bone diverges from that of normal bone.

Since we wished to know as far as possible how fine structural details

This study was supported by grant from the Sigrid Juselius Foundation

are still affected by these possible changes, we decided to study normal and otosclerotic bone by X ray crystallography—though knowing perfectly well that the crystal structure of normal bone also remains to a great extent obscure.

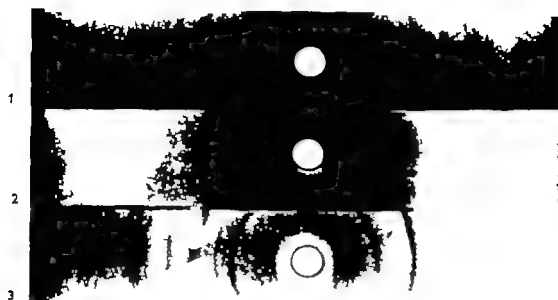
Some facts concerning the crystalline structure of normal bone based on Frost's report will be cited here. The bone mineral is present as a basic crystalline physical unit termed the hydroxyapatite crystal. It has a chemical formula of $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. This formula represents that of the unit cell or smallest unit of a hydroxyapatite crystal. The actual crystals contain hundreds of unit cells and average about 300 Å units in length. The crystals appear needle-shaped, and their size may increase with the age of the bone in which they reside.

METHODS

The crystalline structure of bone can be studied with the help of X ray diffraction. When a narrow X ray beam hits a substance radiation called scattered radiation is caused by the electrons of the atoms in the substance. An interference occurs between the scattered waves from different atoms, and when diffracting material is crystalline a very strong and clear diffraction pattern is obtained. It can be seen as blackenings on a film. On the ground of the mutual positions and intensities of the blackenings one can draw even very deep conclusions on the microstructure of the substance. Many different methods have been developed for producing and studying diffraction patterns. In this work the Debye-Scherrer method was used because the material in question is polycrystalline. The diameter of the Debye Scherrer camera was 114.6 mm and the exposure time was 2 hours when Ni filtered $\text{CuK}\alpha$ radiation of 40 kV and 15 mA was used.

MATERIAL

The study is based on bone samples removed at operations for otosclerosis in the period 1960-66. The samples consist of pieces of stapedial footplates including otosclerotic foci. Parts of the crura of the stapes were frequently incorporated. Other parts of ossicles were studied for comparison. A total of 130 samples have been examined up to the present time. Samples of non-otosclerotic stapes collected from autopsied cases and pieces of inner ear canal wall from an area anterior to the oval window served for control purposes. The fresh bone samples were washed with distilled water and then dried in an incubator and the older samples preserved in formalin were also carefully washed and dried. Some of the samples were prepared with ethylene diamine to eliminate the background radiation due to organic bone matrix and interfering with the diffraction picture. This pretreatment resulted in removal of organic matter.



Debye-Scherrer D-grams

1 Normal bony structure

2 Amorphous structure

3 Abnormal crystal line structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

2 Some of the samples yield diffraction pictures in which intensity maxima are totally absent or are replaced by a few broad indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone. The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X-ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the

stapes plate can be discerned. In some cases it is completely similar to normal human bone. This may be due at least to the following factors. The otosclerosis did not yet involve the footplate or the insertion of the crura, so the picture represents a normal stapes. Naturally the alternative possibility is that the crystal structure of otosclerotic bone does not in fact differ from that of normal bone.

Some of the samples seem to be totally or largely lacking a crystal structure. This is probably accounted for by the fact that otosclerosis has spread to the stapes plate destroying its normal structure in some way or other and replacing it by newly formed bone maybe fibrotic in which final mineralization is still absent. It might be a question of a growing, active otosclerotic focus.

Those samples, on the other hand in which the crystal structure diverges from normal might be explained by the presence of an old ossified focus.

Naturally these explanations are in the realm of speculation and it is hoped that they may be confirmed at least in part by correlating the results with clinical findings and the results reached by histological examinations.

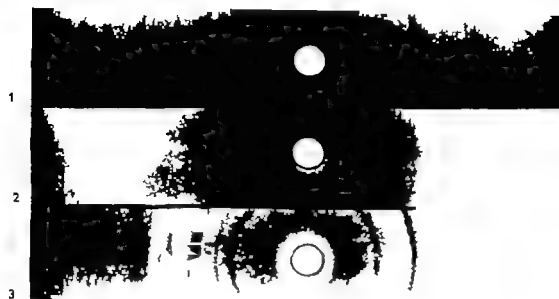
ZUSAMMENFASSUNG

Röntgenkristallographische Studien an Otoskleroseherden, welche während der Operation in der Fussplatte des Steigbügels gewonnen worden sind zeigen in vielen Fällen, dass der otosklerotische Knochen grosse Unterschiede aufweist, verglichen mit der Kristallstruktur des Temporknochens und der anderen Teile der Hörschnecke.

REFERENCES

- BELKERT, P. 1963 Otosklerose. Berendes-Löffel-Zöllner Hb. d. Ver. Ohrenheilkunde 3, 1 Stuttgart.
- FRONT, H. M. 1962 Observations on the fundamental nature of otosclerosis. Internat. Symp. Otosclerosis, Detroit 1960 Little, Brown, Boston.
- KARLSSON, K. E. and ÖSTERMAN, A. and ENGBERG, H. 1964 Microradiographic studies of the auditory ossicles and of the osseous labyrinth. Acta Radiol (Stockh) 42, 381.
- MÄLBERG, H. 1962 Untersuchungen über den Mineralgehalt verschiedener Regionen des Os Temporale bei der Otosklerose. Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk., 179, 239.
- MERLO, G. and SILLBERG, G. 1952 cited by Belkert.
- RISMAN, V. 1949 Biochemical conditions in patients with otosclerosis. Arch. Otolaryng (Chic) 49, 414.

Prof. Olli H. Merilahti, The Otolaryngological
Clinic, University of Turku
Turku, Finland



Debye-Scherrer Diagrams

- 1 Normal bony structure
- 2 Amorphous structure
- 3 Abnormal crystalline structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

2 Some of the samples yield diffraction pictures in which intensity maxima are totally absent or are replaced by a few broad indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the

stapes plate can be discerned. In some cases it is completely similar to normal human bone. This may be due at least to the following factors. The otosclerosis did not yet involve the footplate or the insertion of the crura, so the picture represents a normal stapes. Naturally the alternative possibility is that the crystal structure of otosclerotic bone does not in fact differ from that of normal bone.

Some of the samples seem to be totally or largely lacking a crystal structure. This is probably accounted for by the fact that otosclerosis has spread to the stapes plate destroying its normal structure in some way or other and replacing it by newly formed bone maybe fibrotic, in which final mineralization is still absent. It might be a question of a growing, active otosclerotic focus.

Those samples, on the other hand, in which the crystal structure diverges from normal might be explained by the presence of an "old" ossified focus.

Naturally these explanations are in the realm of speculation, and it is hoped that they may be confirmed at least in part by correlating the results with clinical findings and the results reached by histological examinations.

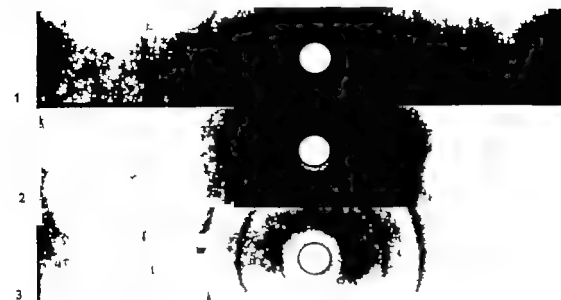
ZUSAMMENFASSUNG

Röntgenkristallographische Studien an Otoskleroseherden welche während der Operation in der Fussplatte des Steigbügels gewonnen worden sind zeigen in vielen Fällen, dass der otosklerotische Knochen grosse Unterschiede aufweist erglichen mit der Kristallstruktur des Temporalknorpels und der anderen Teile der Hörschnecke.

REFERENCES

- BERENSON, P. 1963 Otosklerose Berensson-Lindh Zöllner Hefte. Viena. Ohrenheilkunde 2, 1 Stuttgart.
- FACOT H. M., 1962: Observations on the fundamental nature of otosclerosis. Internat. Symp. Otosclerotic, Detroit 1960. Little Brown, Boston.
- KARLSON, K., ELMSTADT, A., and ELMSTADT, H., 1954: Microcrystallographic studies of the auditory ossicles and of the osseous labyrinth. Acta Radiol (Stockh) 12, 331.
- MALKIN, H., 1967 Untersuchungen über den Mineralgehalt erkrankter Regionen des Os Temporale bei der Otosklerose Arch Oh. Nas. Kehlk. 173, 259.
- MERLO, G. and SELLIVAN, G. 1943: cited by Berenson.
- RODGER, X. 1949 Biochemical conditions in patients with otosclerosis Arch Otolaryng. (Chic.) 49 414.

Prof. Otto H. Nieminen, The Otolaryngological Clinic University of Turku, Turku, Finland



Debye-Scherrer Diagrams

- 1 Normal bony structure
- 2 Amorphous structure
- 3 Abnormal crystalline structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone.

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

2 Some of the samples yield diffraction pictures in which intensity maxima are totally absent or are replaced by a few broad, indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone. The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the

stapes plate can be discerned. In some cases it is completely similar to normal human bone. This may be due at least to the following factors. The otosclerosis did not yet involve the footplate or the insertion of the crura, so the picture represents a normal stapes. Naturally the alternative possibility is that the crystal structure of otosclerotic bone does not in fact differ from that of normal bone.

Some of the samples seem to be totally or largely lacking a crystal structure. This is probably accounted for by the fact that otosclerosis has spread to the stapes plate destroying its normal structure in some way or other and replacing it by newly formed bone, maybe fibrotic, in which final mineralization is still absent. It might be a question of a growing, active otosclerotic focus.

Those samples, on the other hand in which the crystal structure diverges from normal, might be explained by the presence of an "old" ossified focus.

Naturally these explanations are in the realm of speculation, and it is hoped that they may be confirmed at least in part by correlating the results with clinical findings and the results reached by histological examinations.

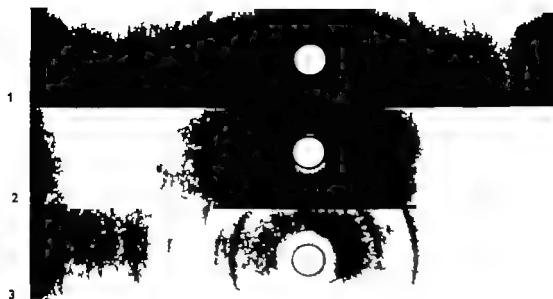
ZUSAMMENFASSUNG

Röntgenkristallographische Studien an Otosklerossherden welche während der Operation in der Fussplatte des Steigbügels gewonnen worden sind zeigen in vielen Fällen dass der otosklerotische Knochen grosse Unterschiede aufweist, verglichen mit der Kristallstruktur des Temporalknochens und der anderen Teile der Hörschnecke.

REFERENCES

- BECKERT, P. 1963. Otosklerose. Berendes-Link-Zöllner. H. L. Voss. Ohrkrankheiten 3, 1 Stuttgart.
- FRONT, H. M., 1962. Observations on the fundamental nature of otosclerosis. Internat. Symp. Otosclerosis, Detroit 1960. Little, Brown, Boston.
- KARIMOV, K., EVERTSÖN, A., and ENESTRÖM, H. 1954. Microradiographic studies of the auditory ossicles and of the osseous labyrinth. *Act. Radiol.* (Stockh.) 42, 321.
- MAHER, H., 1962. Untersuchungen über den Mineralgehalt verschiedener Regionen des Os Temporale bei der Otosklerose. *Arch. Ohr Nas. & Kehlkopf H.*, 173, 259.
- MERLO, G., and SILLERMAKID, G. 1952. (Ed. by Betckert).
- MERLO, M. 1949. Biochemical conditions in patients with otosclerosis. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 49, 414.

Prof Ott H. Merlo, M.D. Otolaryngological
Clinic, University of Turku
Turku, Finland



Debye-Scherrer Diagrams

- 1 Normal bony structure
- 2 Amorphous structure
- 3 Abnormal crystalline structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

- 1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

- 2 Some of the samples yield diffraction pictures in which intensity maxima are totally absent or are replaced by a few broad indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

- 3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone Irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the



FIG. 1 (Case 1) Left ear. Very active otosclerotic focus in the labyrinthine capsule anterior to the oval window.

encompassing about half the oval window a typical otosclerotic focus, well defined form, irregular bone tissue with pronounced infiltration by cellular vascular connective tissue. Concurrent osteoblastic and osteoclastic activity throughout. The process did not encroach upon the footplate which was not fixed.

On the right side pneumatization was also normal. In the middle ear the discharge was more purulent than on the other side and infiltrating spindle-cell carcinoma was found around and at the departure of the Eustachian tube.

Fig. 2 shows in the labyrinthine capsule as on the left side and in the corresponding site a somewhat smaller otosclerotic focus. The process encroaches upon the anterior part of the footplate of the stapes and its anterior limb but without osseous fixation.

Fig. 3 shows the activity of the focus and above all the pronounced osteoclastic activity.

Inner ear is normal.

Case 2

Forty year-old man treated for colloid carcinoma of the right ethmoid with a total radiation dose of 3700 r of which about two-thirds applied to an area involving the right ear. Immediately after radiotherapy resection of right ethmoid, orbit, frontal and maxillary sinus with application of radium tubes in the operation cavity.

IRRADIATION AND OTOSCLEROSIS

H. K. KRISTENSEN and M. BALSLEV JØRGENSEN

Copenhagen Denmark

From the ENT Department (Head Prof H. K. Kristensen)

Rigshospitalet Copenhagen

Histological investigation of temporal bones from 165 patients showed a definite relationship between irradiation and otosclerosis. The case histories and histological findings in 4 patients are reported. The interest of these findings to experimental otosclerosis research is stressed.

The cause or causes of otosclerosis are practically unknown. Nor do we know if otosclerosis is a disease in itself or whether it represents a given manner of reaction from the labyrinthine capsule. This capsule is from the point of view of embryology and structure something rather special as it contains cartilagenous tissue of embryonic type far into old age mainly localized to the anterior part of the oval window (*fissula ante fenestram*) where otosclerosis also is commonly found.

Beyond probable hereditary and constitutional factors, there are others. Thermal, acoustic, inflammatory, vascular and mechanical factors have been suggested to initiate a preparedness in the labyrinthine capsule thus developing otosclerosis. We think we are able to give some evidence of an additional factor namely irradiation.

Among our material of temporal bones we found some cases with high otosclerotic activity irrespective of the age of the patients. Control of the medical histories seemed to indicate that irradiation might be responsible for this activity.

Altogether we found four cases in which irradiation of the ear and the labyrinthine capsule might be responsible for the development of histological otosclerosis.

Case 1

Seventy year-old woman treated for spindle-cell carcinoma of the rhinopharynx with 3900 Röntgen to each ear. She had bilateral hearing impairment of conductive and perceptive type and died from meningitis after the completion of the radiotherapy.

Histological examination of the temporal bones. On left side normal pneumatization of the mastoid in the middle ear serous secretion and normal ossicles.

Fig. 1 shows in the labyrinthine capsule anterior to the stapes and

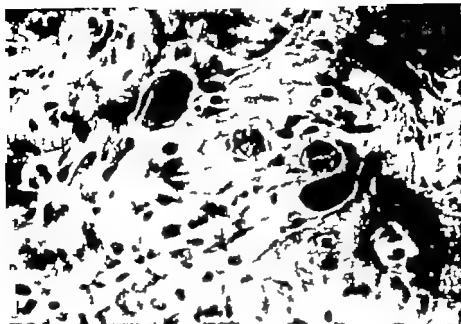


FIG. 2. (Case 1) Right ear: High-power view of Fig. 2 demonstrating the activity of the focus. $\times 400$.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque*, a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character as on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain-tumour, for which he received 700 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate, but no fixation.



FIG 2 (Case 1) Right ear Very active otosclerotic focus anterior to the stapes. Purulent sanguineous secretion in the tympanic cavity $\times 16$

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes. The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain.

Histological examination of the temporal bones On the right side normal pneumatization of the mastoid. Some secretion in the middle ear. Mucous membrane and ossicles normal (Fig 4). In the labyrinth capsule anterior to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed bone. In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date.

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found. The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal. On the left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal.

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand-Schüller-Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit. Postoperatively she received 1650 r.

During the subsequent years she developed monstrous left sided exophthalmos along with hearing impairment, nausea and headache.

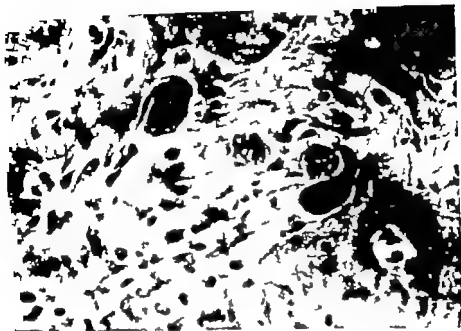


FIG. 2. (Case 1) Right ear. High-power view of Fig. 2 demonstrating the activity of the focus. $\times 400$.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque*, a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character as on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain stem glioma, for which he received 700 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate but no fixation.



FIG. 2 (Case 1) Right ear: Very active otosclerotic focus anterior to the stapes. Purulent, anginous secretion in the tympanic cavity. 16

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes. The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain.

Histological examination of the temporal bones. On the right side normal pneumatization of the mastoid. Some secretion in the middle ear. Mucous membrane and ossicles normal (Fig. 4). In the labyrinth capsule anterior to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed bone. In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date.

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found. The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal. On the left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal.

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand-Schüller-Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit. Postoperatively she received 1050 r.

During the subsequent years she developed monstrous left sided exophthalmos along with hearing impairment, nausea and headache.

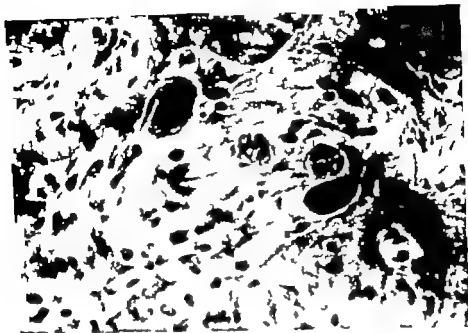


FIG. 2. (Case 1) Right ear. High-power view (Fig 2 demonstrating the activity of the focus. $\times 400$.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque*, a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character as on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain-stem glioma, for which he received 780 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate, but no fixation.



FIG. 2. (Case 1) Right ear: Very active otosclerotic focus anterior to the stapes. Purulent sanguineous secretion in the tympanic cavity $\times 16$

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes. The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain.

Histological examination of the temporal bones. On the right side normal pneumatization of the mastoid. Some secretion in the middle ear: Mucous membrane and ossicles normal (Fig 4). In the labyrinth capsule anterior to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed bone. In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date.

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found. The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal. On the left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal.

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand-Schüller-Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit. Postoperatively she received 1650 r.

During the subsequent years she developed monstrous left sided exophthalmos along with hearing impairment, nausea and headache.

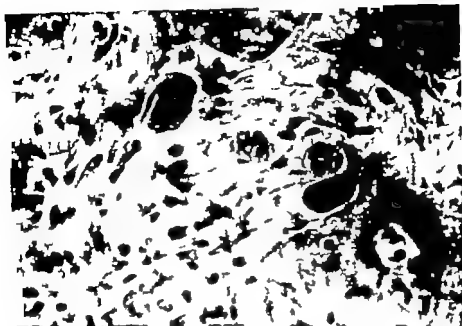


FIG. 2. (Case 1) Right ear: High-power view of Fig. 2 demonstrating the otitis in the focus. $\times 400$.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the pinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque*, a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brainstem glioma, for which he received 700 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate but no fixation.



FIG 2 (Case 1) Right ear: Very active otosclerotic focus anterior to the stapes. Purulent sanguineous secretion in the tympanic cavity. 16

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes. The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain.

Histological examination of the temporal bones. On the right side normal pneumatization of the mastoid. Some secretion in the middle ear. Mucous membrane and ossicles normal (Fig 4). In the labyrinth capsule anterior to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed bone. In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date.

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found. The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal. On the left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal.

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand-Schüller-Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit. Postoperatively she received 1650 r.

During the subsequent years she developed monstrous left sided exophthalmos along with hearing impairment, nausea and headache.

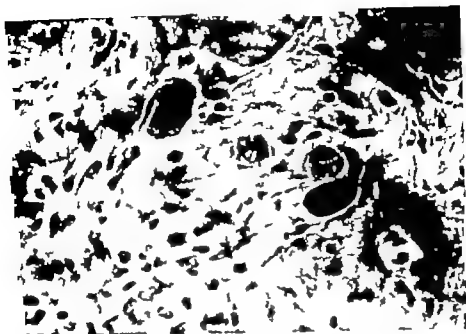


FIG. 2. (Case 1) Right ear. High-power view of Fig. 1 demonstrating the activity of the focus. $\times 400$.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque*, a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain stem glioma, for which he received 700 r in each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and small focus in the anterior part of the footplate, but no fixation.



FIG 4 (Case 2) Right (Irradiated) ear Active otosclerotic focus anterior to the stapes. $\times 16$

Summarizing the Findings

Case 1 had severe active otosclerosis in proliferative phase in both ears immediately after a radiation dose of 3000 r to both ears. The patient was 70 years old, an age at which active otosclerosis is said to be rare.

Case 2, who had received a dose of 2400 r to the right ear 11 months before death, showed otosclerosis on the radiated side and none on the other.

Case 3 had bilateral otosclerosis of moderate activity. Fourteen years previously the patient had received a radiation dose of 1650 r, mainly to the left ear, but both labyrinthine capsules have no doubt been radiated. The explanation why the focus on the left appeared to be somewhat older is perhaps that owing to a higher radiation dose this ear has reacted earlier.

Case 4 had on the left an otosclerotic focus of moderate activity immediately after a radiation dose of 790 r to both ears.

Thus in Cases 1, 2, and 3 there was a definite relationship between the side affected by otosclerosis, the activity of the focus, and the radiotherapy. In Case 4 the relationship is more doubtful and the coincidence may probably be considered accidental.

In this connection it is interesting to note that another 4 patients represented in our temporal bone material had received radiation of the skull for tumours of the brain, but in no case with direction of the beam

hitting the labyrinth. None of these 4 patients showed histological signs of otosclerosis.

As to the exact mechanism of action no statement can be given on the basis of the evidence at hand, but in principle three modes may be imagined. Direct irradiation induced activation of dormant embryonic or a process of repair in the labyrinthine capsule, caused by a radiation. It has an accelerative effect upon a microscopic focus already present or a process of repair in the labyrinthine capsule caused by a radiation induced aseptic bone necrosis. In the region of the fissa ante fenestram the blood supply of the labyrinth is said to be particularly critical (Wolff 1950).

However we feel that our finding has some perspective not only in indicating that otosclerosis seems to be at least to some extent a reaction from the very special labyrinthine capsule tissue but also in giving us a possibility of inducing otosclerosis experimentally which in our experience has not been done before.

ZUSAMMENFASSUNG

Die histologische Untersuchung von 237 Felsenbeinen von 165 Patienten ergab eine Otosklerosefrequenz von 11,4% und auf Grund einer weiteren histologischen Analyse der otosklerotischen Fälle scheint eine Beziehung zwischen otosklerotischer Aktivität und Bestrahlung vorzuliegen.

REFERENCES

- Barr T H and Anso B J 1949 *The Temporal Bone and the Ear* C. C. Thomas, Springfield, Ill., U.S.A.
 Benckert H 1963 Otosklerose. *Zeits. Ohr-, Nasen- u. Kehlk. Heilk.* 3, 1, 712, Stuttgart.
 Goss B. R. 1944: Histologie otosclerosis. *Ann. Otol.* 53, 248.
 Wolff D 1950 Otosclerosis. Hypothesis of its origin and progress. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 52, 253.

The E.V.J. Dept. Rigshospitalet
 Copenhagen, Denmark

DISCUSSION

M. Portmann: Si j'ai bien compris, Mr Kristensen fait une relation entre irradiation et activation des foyers otospongieux?

Ma pense-t-il avoir un nombre suffisant de faits pour pouvoir statistiquement conclure à cette relation?

M. Cambrélin: Je voudrais demander à Mr Kristensen, puisqu'il croit que l'irradiation peut avoir été la cause des cas d'otosclérose s'il a utilisé la cobalthérapie ou simplement la radiothérapie? Sinon, il devrait la faire car la cobalthérapie permet une bien meilleure concentration des rayons.

A J Coyas To the very interesting paper of Mr Kristensen I have one question

Could that be a latent form of otosclerosis of the temporal bone which was activated by the irradiation? Could this relation be standing by the few cases reported?

H K Kristensen (Reply) to Mr Portmann and Mr Coyas The figures are too small to indicate anything definitive On the other hand we feel they justify the hypothesis due to the difference between the group where the X ray beam hit the labyrinthine capsule and the group not hit At least it encourages future research along this line

to Mr Cambrellin As far as I know only tractioned X-ray treatment was employed but I can see no reason that cobalt therapy should make any difference

DETERMINATION DE LA FONCTION DE LA GROSSESSE A L'ACTIVATION DE L'OTOSCLÉROSE

A PRÉSENTÉ
Prague Tchécoslovaquie

Laboratoire O.R.L. de l'Académie tchécoslovaque de sciences
Clinique Oto-rhino-laryngologique universitaire de Prague

Le facteur génétique de l'otosclérose peut être homozygote ou hétérozygote (Pfändler). L'activation de ces facteurs peut être soit gravidique (par oestrogènes) soit congénitale, par exemple à la suite d'une émotion par l'influence du stress et de l'augmentation.

Dans une série de 116 grossesses chez 75 femmes avec disposition à l'otosclérose avec une otosclérose déjà existante il y eut activation de l'otosclérose par la grossesse 42 fois (19 fois activation primaire, 23 fois secondaire après activation primaire soit congénitale soit non gravidique).

La sensibilité à la disposition du facteur génétique de l'otosclérose dans l'ontogénèse oscillait et par conséquent le risque d'activation de l'otosclérose par la grossesse variait selon l'âge. Il était le plus grand à l'âge de 22 et de 34 ans et pratiquement nul à l'âge de 24 et de 31 ans, car à cet âge il n'y avait aucun déclenchement par grossesse. Il n'y en avait aucun plus après l'âge de 36 ans.

D'après les caractéristiques de Pfändler (troubles auditifs graves et précoces) il existait dans 75 cas d'otosclérose 51 fois des cas avec le facteur génétique homozygote et 24 fois des troubles auditifs légers et tardifs avec le facteur génétique hétérozygote. Le rapport des deux facteurs génétiques était donc à peu près de 2:1.

L'activation congénitale entraînait pour la plupart un trouble auditif grave et précoce. On peut donc supposer qu'il était affecté dans la plupart des cas par le facteur génétique du type homozygote à l'âge auquel ce facteur était sensibilisé à l'activation par la grossesse et exposé pour le développement des changements otosclérotiques.

La grossesse est l'activateur le mieux connu du facteur génétique de l'otosclérose qui, selon Pfändler est constitué dans l'otosclérose soit par la combinaison allélique homozygote, conditionnant un trouble auditif grave et précoce soit par la combinaison hétérozygote qui cause généralement un trouble auditif plus léger et tardif.

Le facteur gravidique de l'activation de l'otosclérose sont probablement les oestrogènes dont la quantité augmentée dans le sang après Gaunt et Dirsherl dans les processus de croissance une influence inhibitrice. C'est ainsi qu'étant donné une disposition otosclérotique ces hormones peu

A J Coyas To the very interesting paper of Mr Kristensen I have one question

Could that be a latent form of otosclerosis of the temporal bone which was activated by the irradiation? Could this relation be standing by the few cases reported?

H A Kristensen (Reply) to Mr Portmann and Mr Coyas The figures are too small to indicate anything definitive On the other hand we feel they justify the hypothesis due to the difference between the group where the X ray beam hit the labyrinthine capsule and the group not hit At least it encourages future research along this line

to Mr Cambrellin As far as I know only tractioned X ray treatment was employed but I can see no reason that cobalt therapy should make any difference

DÉTERMINATION DE LA FONCTION DE LA GROSSESSE À L'ACTIVATION DE L'OTOSCLÉROSE

À L'ÉCRITURE
Prague Tchécoslovaquie

Laboratoire O.R.L. de l'Académie tchécoslovaque de sciences
Clinique Oto-rhino-laryngologique universitaire de Prague

Le facteur génétique de l'otosclérose peut être homozygote ou hétérozygote (Pfändler). L'activation de ces facteurs peut être soit gravidique (par oestrogènes) soit non gravidique par exemple à la suite d'une émotion par l'influence de l'adrénaline augmentée.

Dans une série de 116 grossesses chez 73 femmes avec disposition à l'otosclérose ou avec une otosclérose déjà existant il y eut l'activation de l'otosclérose par la grossesse 43 fois (19 fois l'activation primaire, 23 fois secondaire) près l'activation primaire soit gravidique, soit non gravidique.

La sensibilité et la disposition du facteur génétique de l'otosclérose dans l'otogénèse oscillait par conséquent le risque d'activation de l'otosclérose par la grossesse variait selon l'âge. Il était le plus grand à l'âge de 22 et de 34 ans et pratiquement nul à l'âge de 24 et de 31 ans, car à cet âge il n'y avait ni activation par grossesse ni y en avait plus après l'âge de 36 ans.

Dans près les caractéristiques de Pfändler (troubles auditifs graves et précoces) il existait dans 73 cas d'otosclérose 31 fois des cas avec le facteur génétique homozygote et 24 fois des troubles auditifs légers et tardifs avec le facteur génétique hétérozygote. La relation des deux facteurs génétiques était donc à peu près de 2:1.

L'activation gravidique entraînait pour la plupart un trouble auditif grave et précoce. On peut donc supposer qu'elle était effectuée dans la plupart des cas par le facteur génétique du type homozygote à l'âge dans lequel ce facteur était sensible à l'activation par la grossesse et disposé pour le développement des changements otosclérotiques.

La grossesse est l'activateur le mieux connu du facteur génétique de l'otosclérose qui selon Pfändler est constitué dans l'otosclérose par une combinaison allélique homozygote, conditionnant un trouble auditif grave et précoce soit par la combinaison hétérozygote, qui cause un trouble auditif plus léger et tardif.

Le facteur gravidique de l'activation de l'otosclérose est les oestrogènes dont la quantité augmentée dans le corps de la femme pendant les processus de croissance une fois la grossesse ainsi que étant donné une disposition otosclérotique homozygote ou hétérozygote.

A J Coyas To the very interesting paper of Mr Kristensen I have one question

Could that be a latent form of otosclerosis of the temporal bone which was activated by the irradiation? Could this relation be standing by the few cases reported?

H A Kristensen (Reply) to Mr Portmann and Mr Coyas The figures are too small to indicate anything definitive On the other hand we feel they justify the hypothesis due to the difference between the group where the X-ray beam hit the labyrinthine capsule and the group not hit At least it encourages future research along this line

to Mr Cambrellin As far as I know only tractioned X-ray treatment was employed but I can see no reason that cobalt therapy should make any difference



FIG. 3. Les activations primaires non gravidiques de l'otosclérose

le terme de la grossesse nous autorise, selon Barton à la classer encore parmi les activations gravidiques.

L'activation primaire non gravidique de l'otosclérose fut constatée 56 fois (Fig 3) surtout chez 18 personnes du sexe féminin (Fig 3, courbe I) chez lesquelles l'époque génératrice individuelle ne débuta qu'après cette activation primaire et chez 38 cas (Fig. 3, courbe II) où elle ne se réalisa pour la plupart qu'après la fin de l'époque génératrice (33 cas) c'était souvent après de longues années, dans un cas même 28 ans après la dernière grossesse. Dans 4 cas de ce groupe l'activation primaire non gravidique eut lieu encore pendant l'époque génératrice mais après un laps de temps plus long que 6 mois depuis la dernière grossesse de sorte que sa relation avec celle-ci d'après Barton ne pouvait plus être admise. Une seule fois dans ce groupe se présentait l'activation secondaire réellement par la grossesse et cela à l'âge de 34 ans

Le Tableau 1 indique l'âge auquel la grossesse eut lieu le nombre de grossesses à l'âge donné le nombre d'activations à l'âge donné et le pourcentage d'activations par la grossesse à l'âge donné Cette table démontre que les grossesses commençaient dans notre série à l'âge de 19 et finissaient à l'âge de 39 ans Elle démontre aussi que la fécondité maximale dans notre série était entre 21 et 29 ans. En plus on voit que l'activation gravidique commençait à figurer à 20 ans et finissait déjà à 36 ans, elle se manifestait donc pendant une durée de 16 ans Cette table montre encore le pourcentage d'activations à l'âge donné en d'autres termes, elle indique le risque d'activation de l'otosclérose par la grossesse à un âge donné Son maximum était à 22 et 34 ans, son minimum à 24 et à 31 ans, puis à partir de 36 ans, où les cas de grossesse ne se présentaient plus qu'isolément jusqu'à 39 ans.

TABLE 1 Les grossesses (116 fois) activant et n'activant pas chez 75 femmes avec otosclérose

Âges	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Grossesses	4	2	6	19	6	10	9	18	7	8	8	4	3	4	2	7	3	5	1	1	1
Activations p. gravid. term.	0	1	2	10	2	0	3	3	3	4	2	1	0	2	1	5	1	2	0	0	0
% Activations	0	50	33	53	33	0	33	19	43	50	25	25	0	50	50	72	33	40	0	0	0

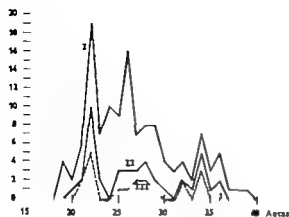


Fig. 1

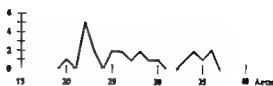


Fig. 2.

FIG. 1 La grossesse dans l'activation de l'otosclérose

FIG. 2 Les activations secondaires de l'otosclérose par la grossesse

vent stimuler pendant la grossesse dans le sens de l'effet catabolique et destructif l'activité des ostéoclastes de la couche enchondrale de la capsule labyrinthique dont la croissance est dans des conditions normales après la seconde année de vie de l'enfant déjà stabilisée et ne continue plus.

Les oestrogènes constituent évidemment un facteur important de l'activation du facteur génétique de l'otosclérose chez la femme aussi lorsqu'il s'agit d'un activateur autre que gravidique — souvent c'est l'émotion — parce que dans l'otosclérose chez les femmes cette activation ne se réalise généralement qu'après la puberté quand les oestrogènes sanguins sont déjà augmentés.

L'influence des oestrogènes sur les ostéoclastes peut persister pendant toute la durée de la grossesse et dans l'activation primaire la fixation de l'étrier et le développement du trouble auditif peut se manifester seulement après la fin de la grossesse ce qui arrive plus souvent que pendant la durée de celle-ci.

Dans les activations suivantes de l'otosclérose par la grossesse ce même processus peut améliorer l'ouïe au cours de la grossesse et après sa fin pendant la phase inactive réparative de guérison l'ouïe peut s'empirer de nouveau (observation personnelle).

Dans une série de 100 otoscléroses chez les femmes nous avons constaté dans la documentation de 76 cas de ce groupe 116 grossesses (Fig. 1 courbe I). De ce nombre 42 ont causé l'activation (Fig. 1 courbe II) ce qui représente 36% de toutes les grossesses. Parmi ces 116 grossesses l'activation primaire (gravidique) eut lieu dans 19 cas (Fig. 1 courbe III) soit au cours de la grossesse (5 cas) soit au cours de 6 mois après sa fin (14 cas) et 23 grossesses ont provoqué l'activation secondaire après une activation primaire soit gravidique soit non gravidique. Elles sont représentées par la courbe ontogénétique dans la Fig. 2.

L'activation gravidique primaire, qui eut lieu 6 mois au plus tard après

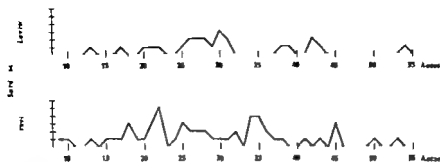


FIG. 4 Les pertes auditives près activation d'otosclérose dans l'ontogénèse

1 à 22 de 24 à 33 de 36 à 38 et de 41 à 45 ans. Les deux bouts de la courbe ne contiennent que des cas isolés.

Le Tableau 2 montre le rapport des troubles auditifs légers et graves, qui est approximativement 1 : 2.

Les courbes ontogénétiques démontrent, que les cas légers sont activés souvent plus tard en majorité entre 25-31 ans, et que l'activation des troubles graves commençait souvent plus tôt, avec un maximum à l'âge de 22 ans. Un second maximum était observé plus tard à l'âge de 34 et 35 ans.

Si l'on peut considérer d'après le classement de Pfändler les cas de pertes légères comme une maladie dirigée dans son développement par un facteur génétique hétérozygote cela signifie que ce facteur était à l'âge de 25 à 31 ans, quand la plus grande concentration de ces troubles était observée dans un état critique de sensibilité et de disposition ça veut dire capable de diriger le processus pathologique. C'est une période antécédant déjà le déclin de la fertilité et une diminution du nombre de grossesses.

Les troubles auditifs graves étaient distribués entre l'âge de 18 à 45 ans avec des interruptions à l'âge de 23, 33-39-40 ans, au commencement et vers la fin de la courbe de ces troubles. Semblablement à la distribution de ces troubles dans l'ontogénèse la sensibilité et la disposition du facteur génétique homozygote dirigeant selon Pfändler le développement des troubles graves l'otosclérose était distribuée aussi avec la concentration maximale à l'âge de 22 ans, quand la fertilité se manifestait par un grand nombre de grossesses, participant directement à l'activation de l'otosclérose. Très important est aussi le second sommet de troubles auditifs graves à l'âge de 34 ans avec un grand nombre de grossesses et d'activation par la grossesse l'explication duquel exigera encore quelque attention.

SUMMARY

The genetic factor of idiopathic otosclerosis may be either homozygote or heterozygote (Pfändler). Its activation can be caused either by pregnancy

TABLEAU 2 *Le classement des pertes auditives en légères et graves dans l'otosclérose de 76 femmes*

	Cas légères A	Cas graves B	Σ A + B
Les activations primaires non gravidiques de l'otosclérose au début de l'époque génératrice	3	15	18
Les activations primaires gravidiques de l'otosclérose	5	14	19
Les activations non gravidiques de l'otosclérose à la fin de l'époque génératrice	16	22	38
Σ	24	51	75

Les troubles de l'ouïe Nous avons aussi examiné comment se manifestaient les troubles auditifs chez notre série d'otoscléroses, quelle était leur gravité d'après le classement de Pfändler mentionné au début et à quel âge ils se sont développés.

Le classement des troubles auditifs a été effectué d'après la table de Sedluček à l'aide de laquelle les données des troubles auditifs obtenues par l'examen de l'ouïe classique c'est à dire par la voix parlée et la voix chuchotée peuvent être transposées en valeurs auditives en decibels.

Les pertes auditives jusqu'à 40 db étaient considérées parmi les pertes légères de 41 db et plus haut elles étaient classifiées comme des pertes graves.

Nous avons trouvé des pertes auditives légères en 24 cas (Tableau 2 col A). Dans le groupe d'activation primaire non gravidique au début de l'époque génératrice ces troubles auditifs légers n'étaient pas observés que 3 fois dans le groupe de l'activation primaire gravidique il y en avait 5 et dans le groupe d'activation primaire non gravidique à la fin de l'époque génératrice nous avons 16 de ces cas.

Des pertes auditives graves étaient observées en 51 cas (Tableau 2 col B). Dans le groupe d'activation primaire non gravidique au début de l'époque génératrice il y avait 16 cas dans le groupe d'activation primaire gravidique il y avait 14 et dans le groupe d'activations non gravidiques à la fin de l'époque génératrice il y avait 22 cas.

La courbe A de la Figure 4 montre la distribution des pertes auditives légères dans l'ontogénèse la courbe B est de même composée des pertes graves.

Les pertes légères sont concentrées par l'âge de leur origine en 13 cas de 25 à 31 ans. Avant et après cet âge il n'y a que petits groupes ou cas isolés.

Les pertes graves sont distribuées selon l'âge de leur origine sur la courbe ontogénétique B entre l'âge de 15 à 45 ans et il y a des segments d'âge de

wurde im Alter in dem dieser genetische Faktor sensibilisiert war und Bereitschaft zu Bildung der tosklerotischen Veränderungen durch die Schwangerschaft gewonnen hatte.

BIBLIOGRAPHIE

- Aron, R. et Dimech, W. 1960 *Prenatal Hormone Vitamins* Bd II Hormones 176.
 Horst, E. J. 1934 *Dynamics of Growth Processes*. G. Wot, R. Chemical control of growth in animals, 207.
 Гавриш, Е. Р. 1948 Estrogen, bon metabolismm d otosclerosis Arch Otolaryng (Chic.) 44, 8.
 Otosclérose VII Congrès International d'ORL, Paris 1961 Rapport I.
 Hirsch, et T. 1933 *The Hormones*, 3, 503.
 Purdy-Carril, A., 1961 Základní vývoj tosklerózy na těhotenství i ontogenese Čs. Otolaryng.-logist. VIII 5-1962.
 1963 Die ontogenetische Beziehung der Schwangerschaft zu Entstehung und Entwicklung der Otosklerose Act. Otolaryng. (Stockh.) 59.
 Říčan, A., J. 1961 *Essays on the History of Otology* 10-293 Prague.
 Von (Cz.) 1963 Psychogenétiétiopato-genie. Praktický lékař XLV 6 163.

17 Karm. Hlák Prague 3,
 T. Hecotology 10

(oestrogens) or by other factors—frequently by the adrenalin produced during emotion

In a series of 116 pregnancies of 75 women with a disposition for otosclerosis or with an otosclerosis already existing activation of the otosclerosis by pregnancy was observed in 42 cases (19 primary activations 23 secondary ones after a primary activation either by pregnancy or without it)

The sensibility and readiness of the gene factor of otosclerosis in the ontogenesis was oscillating, and according to this fact the risk of the activation of otosclerosis by pregnancy changed at different ages the risk was greatest at 22 and 34 years, but actually it did not occur at 24 and 31 years, as in this age-group there was no activation by pregnancy at all The activation was not observed in women over the age of 36

In the above-mentioned 75 cases of otosclerosis there were according to Pfandler's signs (early and severe auditive disturbances) 51 cases with a homozygote gene factor and 24 cases (with less severe and later auditive troubles) caused by a heterozygote factor The ratio between these two gene factors was approximately 2 : 1

Activation by pregnancy caused in most cases a severe and early auditive trouble therefore it may be supposed that it was mostly caused by a gene factor of the homozygote type in the age in which this gene factor was sensitized and was disposed to causing otosclerotic changes by pregnancy

ZUSAMMENFASSUNG

Der Genfaktor der selbständigen Otosklerose kann entweder homozygot oder heterozygot sein (Pfandler). Ihre Aktivierung kann entweder schwangerschaftsbedingt (durch Oestrogene) oder von der Schwangerschaft unabhängig z. B. während Emotion durch Adrenalin geschehen

In einer Reihe von 116 Schwangerschaften bei 75 Frauen mit einer Disposition zur Otosklerose oder bereits bestehender Otosklerose wurde 42mal eine Aktivierung der Otosklerose durch die Schwangerschaft beobachtet (19mal primär 23mal sekundär nach entweder schwangerschaftsbedingter oder davon unabhängiger primärer Aktivierung)

Die Empfindlichkeit und Bereitschaft des Genfaktors der Otosklerose war in der Ontogenese schwankend und danach veränderte sich auch in verschiedenem Alter das Risiko der Aktivierung der Otosklerose durch die Schwangerschaft dasselbe war am grössten im Alter von 22 und 34 Jahren und existierte nicht im Alter von 24 und 31 Jahren da in diesem Alter keine Aktivierung durch Schwangerschaft vorkam Dieselbe wurde auch im Alter über 36 Jahren nicht beobachtet

In den betreffenden 75 Fällen der Otosklerose handelte es sich nach Pfandler's Merkmalen (Gehörstörung früh und schwer) 51mal um Fälle mit einem homozygoten Genfaktor und in 24 Fällen (leichtere und später eintretende Gehörstörung) um einen heterozygoten Faktor Das Zahlverhältnis der beiden Genfaktoren ist ungefähr 2 : 1

Die Aktivierung durch Schwangerschaft verursacht meistens eine schwere und frühzeitige Gehörstörung deshalb kann vorausgesetzt werden dass sie im Grossteil der Fälle durch einen Genfaktor vom homozygoten Typ verursacht

wurde im Alter in dem dieser genetische Faktor sensibilliert war und Berechtigung zur Bildung der otosklerotischen Veränderungen durch die Schwangerschaft gewonnen hat.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN, A. R. et D. KACHIGAL, W. 1946 *Ferment Horm. et Vitamine* Bd II Hormones, 176.
 BOLL, E. J. 1934 *Dynamics of Growth Processes*. Ga. et, R., Chemical control of growth in animals, 287.
 FOWLER, E. P. 1948 Estrogen, bone metabolism and otosclerosis, *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 48, 6.
 Otolaryngologie VII Congrès internat. d'ORL, Paris 1961 Rapport I.
 FRICK, et THOMAS, 1935 *Th. Hormones* 3 533.
 PRACKE, A. 1961 Zä. hnt. f. otosklerotische Veränderungen. *Čas. Otolaryngologie* VIII 5, 262.
 — 1963 Die ootogenetische Beziehung der Schwangerschaft zu Entstehung und Entwicklung der Otosklerose *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 59.
 PRICK, A. J. 1961 *Ennet. nait. luit. Vost. 10* 293, Prague.
 PRICK, A. 1963 Psychogenetotopologie. *Prakt. f. hnt. XLV* 5 165.

1 Karm. luit. Prague 3,
 Tchecoslovaquie

DISC ELECTROPHORETIC STUDIES OF HUMAN PERILYMPH AND ENDOLYMPH

T. PALVA and V. RAUNIO
Oulu, Finland

*From the Department of Otolaryngology, Oulu University and from the
State Sero-Bacteriological Laboratory, Oulu*

Results are reported on micro disc electrophoresis performed on 30 perilymph and 30 utricular endolymph specimens. Contamination with dissolved hemoglobin affects both fluids; four almost pure fluid samples show that the cochlear fluid proteins are made up of strong albumin and two weak prealbumin bands. While LDH isoenzymes 4 and 5 appear more frequently in perilymph than in endolymph, the total concentration of LDH seems to be higher in endolymph than in perilymph, both values being clearly higher than those in serum or CSF.

In the course of a recent electrophoretic study of human perilymph we (Palva & Raunio 1966) made analyses of the protein content of perilymph obtained from 66 cadaver ears and at 11 stapedectomies. Unspecific esterase, alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase (LDH) activities were also determined. It was found that neither stapedectomies nor cadaver ears yield pure perilymph; the former specimens are always contaminated with erythrocytes or whole blood, the latter particularly with hemoglobin. Conclusions as to the specific perilymph pattern must therefore be made against this background.

Comparison of the human perilymph with electrophoretic analyses of the serum and the cerebrospinal fluid (CSF) showed that the main serum and CSF protein components were demonstrated in perilymph as well. Since the protein bands with high molecular weight were very weak or absent in perilymph but present in serum, this suggested a more or less clear sieving effect by the capillaries in the formation of perilymph.

However, there were some distinct findings contrary to this simple explanation: the low molecular group-specific (Gc) protein bands normally present in serum and CSF were nearly nonexistent in perilymph. Thus simple filtration, which should have been easy in the case of Gc proteins, did not occur. On the other hand, two weak but distinct bands existed in the perilymph prealbumin region that were absent from the serum and CSF.

Further proof that perilymph is not a simple filtration product was obtained from the fact that the amount of perilymph LDH activity was

higher than in serum or in CSF. The amount of unspecific esterase on the other hand, was much smaller than in serum. Contrary to the filtration hypothesis, only the slowly migrating large-molecular esterase band was present in the perilymph while the low molecular enzyme bands were missing. Furthermore one of the two weak prealbumin bands found in perilymph appeared to have the same mobility as one of the prealbumin bands found in brain tissue and in the acoustic nerve suggesting the possibility of an intimate contact between the perilymph and the brain, probably via the nerve sheaths.

In this study the preliminary results of our new analyses are reported comparing the human perilymph and endolymph patterns.

MATERIAL AND METHOD

Thirty cadaver temporal bones were removed and using a polythene tube perilymph was collected under the operating microscope from the vestibule via the oval window. Great care was taken to preserve the utricle intact and, when the vestibule was dry the utricular wall was perforated with a thin glass pipet, the endolymph rising into the capillary by the capillary force (Fig. 1). By this means 0.5 to 1 μ l of fluid was collected. All specimens were then stored in a -40°C deep freezer until the analyses were carried out.

A special micro disc electrophoresis in polyacrylamide gel was adapted for protein analyses. This method was developed to study small samples with low protein content. Analysis was performed in capillary tubes of about 0.8 mm internal diameter and 7.5 cm length (capillary tubes for melting point determination). A 7% running gel and 2 $\frac{1}{2}$ % spacer gel was made by pipetting the reagents into the capillary tubes by very thin Pasteur pipets.

After gelification the samples, in sucrose were pipetted into the capillary tubes and the capillaries fixed by rubber adapters in the upper buffer reservoir. Electrophoresis was performed using 300 V constant voltage. The total length of run was 12-16 mm. After electrophoretic runs some difficulties were experienced in getting the gels out of the capillaries. An efficient way to do this was to put the tubes into about -40°C cold methanol and then immediately into diluted acetic acid at room temperature. Under these conditions the glass tubes broke into very small pieces in the latter liquid and the gels could be picked out and stained. This micro method gives equally good resolution in the haptoglobin region but poorer resolution in the post and prealbumin region than does the classical macromethod. A detailed description is given elsewhere (Krause & Raunio, 1966).

To obtain samples of perilymph and endolymph exactly equal in amount the following technique was utilized. After removal of endolymph from



FIG 1 Technique for taking endolymph samples. An open empty vestibule with utricle (left). The capillary pipet in place (middle) and the collapsed utricle after removal of pipet (right).

the utricle the highest level of the endolymph in the capillary was marked with a clear-cut line. The endolymph was blown out into a small amount of 40% sucrose solution, mixed and applied into the gel tubes. The capillary was then washed with distilled water, dried and filled to the indicated level with perilymph, which was subsequently analysed. The amount of utricular endolymph, which varied from 0.5 to 1 μ l, determined the size of the perilymph sample that was always available in larger quantities.

LDH isoenzyme electrophoresis was performed according to the directions of Wieme (1965). The temperature during electrophoresis was kept at +12°C. One per cent Difco Special Agar Noble was made in the Veronal buffer of pH 8.4 and of ionic strength of 0.05. The scanning of the LDH patterns was made with Joyce Chromoscan (blue filter).

RESULTS

Protein analyses

Eighteen pairs of endolymph and perilymph samples were analysed for proteins by micro disc electrophoresis. Only 3 endolymph samples were comparatively free of hemoglobin and their electrophoretic patterns might thus represent nearly true perilymph and endolymph protein constituents (Fig. 2). In 15 analyses, considerable hemoglobin contamination was found, particularly in the endolymph pattern (Figs. 3 and 4); this was demonstrated also by using benzidine staining (Fig. 5).

Comparison of perilymph and endolymph patterns did not seem to reveal qualitative differences and the hemoglobin contamination made any quantitative evaluation impractical. A strong albumin band appeared in all analyses of both fluids. The slowly migrating large molecular weight bands were comparatively weak in Fig. 2, associated with low hemoglobin



FIG. 2. Micro disc electrophoresis of three pairs of endolymph and perilymph. Hemoglobin contamination is small. P Perilymph; E, endolymph; Pre prealbumin (weak pre albumin is marked with black dots); Alb albumin; Gc group specific proteins; Hb hemoglobin; Tf transferrin; Hp haptoglobins; α_2M α_2 macroglobulin; β_2 β_2 -microglobulin; X, rifact. Amid Black stain.

FIG. 3. Same as Fig. 2, but with moderate hemoglobin contamination.

content, if not masked by a strong albumin band or if the total protein content was not very low a fast migrating prealbumin band appeared in all analyses. The same conditions naturally affect the slower migrating weaker prealbumin bands. One such band, nevertheless, was seen in 6 perilymph and 4 endolymph samples.

LDH analyses

The agar electrophoretic analysis of LDH isoenzymes is a convenient and sensitive method. However one of its pitfalls is that the results may differ according to the kind of agar batch used (Wieme 1965). Especially LDH isoenzyme 5 is labile and cannot be revealed in certain agar preparations. As already demonstrated by Wieme agarose is the only agar in which LDH can be detected without further treatment (incorporation of small amount of albumin in agar). As seen in Fig. 6, agarose also produces a distinctly better resolution of LDH and LDH₅.

Another factor which is very important from the practical point of view is that particularly LDH and LDH₅ are inactivated by continued storage at low temperature. Fig. 7 shows a series of samples stored in a -40°C deep freezer for periods of varying length. It is obvious that long storage results in disappearance of LDH and LDH₅, and storage extending up to 3 months may leave only the band of LDH.



FIG. 1 Technique for taking endolymph samples. An open, empty vestibule with intact utricle (left). The capillary pipet in place (middle) and the collapsed utricle after removal of pipet (right).

the utricle the highest level of the endolymph in the capillary was marked with a clear-cut line. The endolymph was blown out, into a small amount of 40% sucrose solution mixed and applied into the gel tubes. The capillary was then washed with distilled water, dried and filled to the indicated level with perilymph which was subsequently analysed. The amount of utricular endolymph which varied from 0.5 to 1 μ l determined the size of the perilymph sample that was always available in larger quantities.

LDH isoenzyme electrophoresis was performed according to the directions of Wieme (1965). The temperature during electrophoresis was kept at +12°C. One per cent Disco Special Agar Noble was made in the Veronal buffer of pH 8.4 and of ionic strength of 0.05. The scanning of the LDH patterns was made with Joyce Chromoscan (blue filter).

RESULTS

Protein analyses

Eighteen pairs of endolymph and perilymph samples were analysed for proteins by micro disc electrophoresis. Only 3 endolymph samples were comparatively free of hemoglobin and their electrophoretic patterns might thus represent nearly true perilymph and endolymph protein constituents (Fig. 2). In 15 analyses considerable hemoglobin contamination was found, particularly in the endolymph pattern (Figs. 3 and 4); this was demonstrated also by using benzidine staining (Fig. 5).

Comparison of perilymph and endolymph patterns did not seem to reveal qualitative differences and the hemoglobin contamination made any quantitative evaluation impractical. A strong albumin band appeared in all analyses of both fluids. The slowly migrating large molecular weight bands were comparatively weak in Fig. 2, associated with low hemoglobin

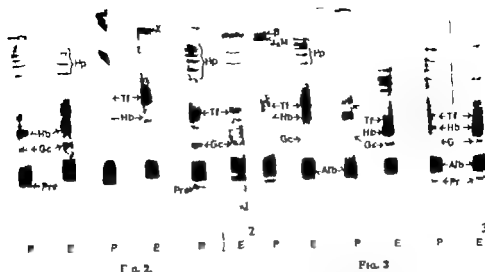


FIG. 2. Micro disc electrophoresis of three pairs of cadaver perilymph and endolymph. Hemoglobin contamination is small. P, Perilymph; E, endolymph; Pre, prealbumin (each prealbumin is marked with black dots); Hb, hemoglobin; Gc, group specific component; Tf, transferrin; Hp, haptoglobin; α_2M , α_2 -macroglobulin; β_2 , β_2 -microglobulin; X, viscous. Amid Black stain.

FIG. 2. Same as Fig. 2, but with moderate hemoglobin contamination.

content. If not masked by a strong albumin band, or if the total protein content was not very low a fast migrating prealbumin band appeared in all analyses. The same conditions naturally affect the slower migrating weaker prealbumin bands; one such band, nevertheless, was seen in 0 perilymph and 4 endolymph samples.

LDH analyses

The agar electrophoretic analysis of LDH isoenzymes is a sensitive and sensitive method. However one of its pitfalls is that the results differ according to the kind of agar batch used (Wiemers, 1965). LDH isoenzyme 3 is labile and cannot be revealed in certain agar batches. As already demonstrated by Wiemers agarose is the medium in which LDH can be detected without further treatment. A small amount of albumin in agar. As seen in Fig. 8, a better resolution of LDH and LDH is often the result of stable temperature. 14) found



FIG. 1 Technique for taking endolymph samples. An open, empty vestibule with intact utricle (left). The capillary pipet in place (middle) and the collapsed utricle, after removal of pipet (right).

the utricle the highest level of the endolymph in the capillary was marked with a clear-cut line. The endolymph was blown out into a small amount of 40% sucrose solution mixed and applied into the gel tubes. The capillary was then washed with distilled water, dried and filled to the indicated level with perilymph which was subsequently analysed. The amount of utricular endolymph which varied from 0.5 to 1 μ l determined the size of the perilymph sample that was always available in larger quantities.

LDH isoenzyme electrophoresis was performed according to the directions of Wieme (1965). The temperature during electrophoresis was kept at +12°C. One per cent Difco Special Agar Noble was made in the Veronal buffer of pH 8.4 and of ionic strength of 0.05. The scanning of the LDH patterns was made with Joyce Chromoscan (blue filter).

RESULTS

Protein analyses

Eighteen pairs of endolymph and perilymph samples were analysed for proteins by micro disc electrophoresis. Only 11 endolymph samples were comparatively free of hemoglobin and their electrophoretic patterns might thus represent nearly true perilymph and endolymph protein constituents (Fig. 2). In 15 analyses considerable hemoglobin contamination was found, particularly in the endolymph pattern (Figs. 3 and 4); this was demonstrated also by using benzidine staining (Fig. 5).

Comparison of perilymph and endolymph patterns did not seem to reveal qualitative differences and the hemoglobin contamination made any quantitative evaluation impractical. A strong albumin band appeared in all analyses of both fluids. The slowly migrating large molecular weight bands were comparatively weak in Fig. 2, associated with low hemoglobin



FIG. 1 LDH pattern of 11 perilymph samples after storage at -40°C . from 3 to 31 weeks.

ists mainly of isoenzymes 1, 2 and 3 and often no isoenzyme 5 while in perilymph the isoenzymes 4 and 5 seem to be distinctly stronger than in endolymph.

DISCUSSION

We have pointed out earlier (Palva & Raunio 1966) that it is almost impossible to obtain a pure human perilymph: live specimens are contaminated with blood or at least with erythrocytes while cadaver specimens contain dissolved hemoglobin in particular. The same applies to the endolymph specimen: this is clearly demonstrated in Figs. 3-5 in which in addition to the strong pure hemoglobin bands, hemoglobin is seen combined with the haptoglobin bands in considerable quantities. The haptoglobins apparently result from mixing of serum with the perilymph. As pointed out by Beck & Holz (1965) pure cochlear fluids can apparently be obtained only by the freezing method, which obviously is not applicable to human material.

From the three comparatively pure samples in Fig. 2 one may conclude that a strong albumin fraction is the main protein component in both perilymph and endolymph. In this study and earlier we have demonstrated the presence of one stronger and two weaker prealbumin bands in the perilymph. However, since the micromethod gives clearly poorer resolution

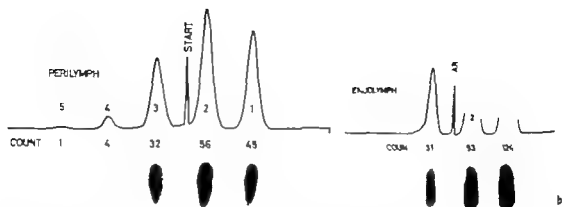


FIG 8 LDH isoenzymes of a perilymph-endolymph pair. Quantitative scanning. Total count perilymph 134 endolymph 248

tion in this area than the macromethod the bands are not so distinct and the endolymph is not obtainable in quantities sufficient for macroanalyses from the utricle the evidence for the presence of the weaker bands is somewhat vague

In addition of some enzymes (LDH esterases, phosphatases) the human perilymph proteins thus apparently consist only of prealbumin and albumin, which are identical with those of serum and CSF and of two weak prealbumin bands which appear neither in serum nor in CSF. Concerning the presence of albumin band our results are in agreement with those obtained by Kluyskens & Rabaey (agar electrophoresis, 1960) for rabbit perilymph, and by Beck & Holz (immunoelectrophoresis 1965) for guinea pig perilymph although the albumin band was astonishingly weak in the former study (their Fig 1 b)

It is interesting to note, that in one of the figures of Kluyskens and Rabaey (their Fig 3) a weak prealbumin peak is seen to appear after croton oil injection of the rabbit's soft palate. That the prealbumin precipitates were not found by Beck and Holz in immunoelectrophoresis of frozen specimens may be due to the fact that prealbumin does not appear in normal guinea pig perilymph or it may be due to several technical factors. As to the first possibility the evidence presented by Wrba & Schreiner (1961) and by Schreiner (1966) on rabbits for the passage of low molecular weight substances suggests a fluid transport via the nerve sheaths. In our human material the perilymph—nerve sheath—brain path way was also thought to be the source for the prealbumin content and guinea pigs should make no exception

As to technical factors Beck and Holz used an entirely different method immunoelectrophoresis as such is not as sensitive as the disc method and

some weaker fractions not seen in the former may be readily disclosed in the latter. For instance variation due to molecular size (haptoglobins) is poorly resolved by immunoelectrophoresis. Secondly if the antiserum used by Beck and Holz was undiluted, the prealbumin precipitates may be dissolved by excess of antibody and do not appear. The dilution of antiserum should always be adjusted according to the protein concentration of the analyzed antigen. This factor comes to mind particularly when one looks at the CSF pattern (their Fig. 3) which shows no precipitate lines and is certainly not representative. Also a high albumin concentration may appear as such a broad precipitate line as to mask out entirely the prealbumin lines. Thirdly the duration of preparing the antiserum (4-5 weeks) of Beck and Holz may not have been sufficiently long for weak antigen. In our experience several months or one year may be needed before a really good antiserum can be made. Furthermore the pre-albumins present in rabbit perilymph may have specific antigenic determinants and could thus be revealed only by specific antiserum.

In the main, however our results regarding as pure a perilymph as we could obtain agree well with those reported by Beck and Holz. Obviously the many high-molecular fractions previously (Cherance *et al.* 1960) considered as normal constituents of perilymph, or constituents of perilymph in Menière's disease (Kluyakens & Rabaeij 1960 Fig. 7) are only contaminants from the serum or blood and in cadaver specimens in particular of dissolved hemoglobin. Fig. 5 showing analyses with benzidine staining appears very conclusive in this respect.

Our experience with endolymph samples is still limited and apart from the three samples seen in Fig. 2 all contained so much hemoglobin as to exclude any possibility of determining endolymph specific proteins. Even these purest human utricular endolymph specimens hitherto examined by us, do not notably differ from the perilymph specimens. If these findings are confirmed in our future studies, which are now being extended into the cochlear duct we must conclude that the non-specified globulin fraction appearing in rabbit endolymph in Beck and Holz's series does not appear in human endolymph. By doing some conventional disc electrophoretic runs, allowing good resolution of the low molecular weight protein (anodic end) we also hope to obtain more information on the prealbumin pattern.

The present finding of the proteins of both the perilymph and endolymph also casts some doubt upon the earlier analyses of the total protein content of cochlear fluids. Particularly for perilymph the values often cited (70-100 mg % Rauch, 1964) may be too high and due to the dissolved hemoglobin and some serum components present in cadaver specimens.

Fig. 7 confirms Wieme (1960) claim that the LDH pattern is not stable when stored as frozen for longer periods. Even if stored at mild temperatures, inactivation may occur rapidly thus Kreuzer & Fennell (1964) found

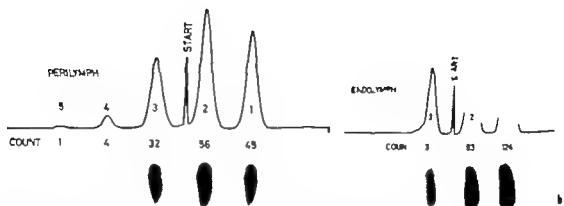


FIG. 8. LDH isoenzymes of a perilymph-endolymph pair. Quantitative scanning of the chromatogram: perilymph 134, endolymph 248.

tion in this area than the macro method the bands are not so distinct, and the endolymph is not obtainable in quantities sufficient for macroanalyses from the utricle the evidence for the presence of the weaker bands is somewhat vague.

In addition of some enzymes (LDH, esterases, phosphatases) the human perilymph proteins thus apparently consist only of prealbumin and albumin, which are identical with those of serum and CSF and of two weak prealbumin bands which appear neither in serum nor in CSF. Concerning the presence of albumin band, our results are in agreement with those obtained by Kluydens & Rabaey (agar electrophoresis, 1960) for rabbit perilymph and by Beck & Holz (immunoelectrophoresis, 1965) for guinea pig perilymph although the albumin band was astonishingly weak in the former study (their Fig. 1b).

It is interesting to note that in one of the figures of Kluydens and Rabaey (their Fig. 3) a weak prealbumin peak is seen to appear after croton oil injection of the rabbit's soft palate. That the prealbumin precipitates were not found by Beck and Holz in immunoelectrophoresis of frozen specimens may be due to the fact that prealbumin does not appear in normal guinea pig perilymph or it may be due to several technical factors. As to the first possibility the evidence presented by Wrba & Schreiner (1961) and by Schreiner (1966) on rabbits for the passage of low molecular weight substances suggests a fluid transport via the nerve sheaths. In our human material the perilymph-nerve sheath-brain pathway was also thought to be the source for the prealbumin content and guinea pigs should make no exception.

As to technical factors Beck and Holz used an entirely different method, immunoelectrophoresis, as such is not as sensitive as the disc method and

some weaker fractions not seen in the former may be readily disclosed in the latter. For instance variation due to molecular size (haptoglobins) is poorly resolved by immunoelectrophoresis. Secondly if the antiserum used by Beck and Holz was undiluted, the prealbumin precipitates may be dissolved by excess of antibody and do not appear. The dilution of antiserum should always be adjusted according to the protein concentration of the analyzed antigen. This factor comes to mind particularly when one looks at the CSF pattern (their Fig. 3) which shows no precipitate lines and is certainly not representative. Also a high albumin concentration may appear as such a broad precipitate line as to mask out entirely the prealbumin lines. Thirdly the duration of preparing the antiserum (4-5 weeks) of Beck and Holz may not have been sufficiently long for weak antigens. In our experience several months or one year may be needed before a really good antiserum can be made. Furthermore the pre-albumins present in rabbit perilymph may have specific antigenic determinants and could thus be revealed only by specific antiserum.

In the main however our results regarding as pure a perilymph as we could obtain agree well with those reported by Beck and Holz. Obviously the many high molecular fractions previously (Chevance *et al.* 1960) considered as normal constituents of perilymph, or constituents of perilymph in Menière disease (Hlavska & Rabaej 1960 Fig. 7) are only contaminants from the serum or blood and in cadaver specimens in particular of dissolved hemoglobin. Fig. 5 showing analyses with benzidine staining appears very conclusive in this respect.

Our experience with endolymph samples is still limited and, apart from the three samples seen in Fig. 2, all contained so much hemoglobin as to exclude any possibility of determining endolymph specific proteins. Even these purest human utricular endolymph specimens hitherto examined by us, do not notably differ from the perilymph specimens. If these findings are confirmed in our future studies, which are now being extended into the cochlear duct, we must conclude that the non-specified globulin fraction appearing in rabbit endolymph in Beck and Holz's series does not appear in human endolymph. By doing some conventional disc electrophoretic runs, allowing good resolution of the low molecular weight protein (anodic end) we also hope to obtain more information on the prealbumin pattern.

The present finding of the proteins of both the perilymph and endolymph also cast some doubt upon the earlier analyses of the total protein content of cochlear fluids. Particularly for perilymph the values often cited (0-100 mg. Rauch, 1964) may be too high and due to the dissolved hemoglobin and some serum components present in cadaver specimens.

Fig. 6 confirms Wieme's (1966) claim that the LDH pattern is not stable when stored or frozen for longer periods. Even if stored at mild temperatures, inactivation may occur rapidly: thus Kreutzer & Fennils (1964) found

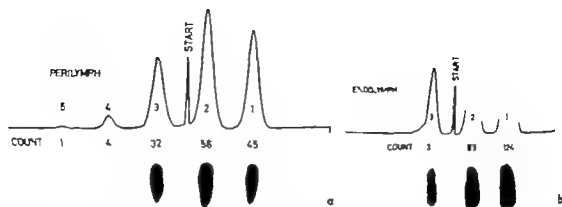


FIG 8 LDH isoenzymes of a perilymph-endolymph pair. Quantitative scanning. Total count perilymph 134 endolymph 248

tion in this area than the macromethod the bands are not so distinct and the endolymph is not obtainable in quantities sufficient for macroanalyses from the utricle the evidence for the presence of the weaker bands is somewhat vague

In addition of some enzymes (LDH, esterases, phosphatases) the human perilymph proteins thus apparently consist only of prealbumin and albumin, which are identical with those of serum and CSF and of two weak prealbumin bands which appear neither in serum nor in CSF. Concerning the presence of albumin band our results are in agreement with those obtained by Kluyskens & Rabney (agar electrophoresis 1960) for rabbit perilymph and by Beck & Holz (immunoelectrophoresis 1965) for guinea pig perilymph although the albumin band was astonishingly weak in the former study (their Fig 1 b).

It is interesting to note that in one of the figures of Kluyskens and Rabney (their Fig 3) a weak prealbumin peak is seen to appear after croton oil injection of the rabbit's soft palate. That the prealbumin precipitates were not found by Beck and Holz in immunoelectrophoresis of frozen specimens may be due to the fact that prealbumin does not appear in normal guinea pig perilymph or it may be due to several technical factors. As to the first possibility the evidence presented by Wrba & Schreiner (1961) and by Schreiner (1966) on rabbits for the passage of low molecular weight substances suggests a fluid transport via the nerve sheaths. In our human material the perilymph-nerve sheath-brain pathway was also thought to be the source for the prealbumin content and guinea pigs should make no exception.

As to technical factors Beck and Holz used an entirely different method immunoelectrophoresis as such is not as sensitive as the disc method and

- KRAUSE, L. and RACHOW, V. Manuscript in preparation.
- KATZNER, H. H. and FURBER, W. H. S. 1964 Lactic dehydrogenase isoenzymes in blood. *Clin. Chim. Acta*, **9**, 81.
- PAL, A. T. and RACHOW, V. 1968 Discelectrophoretic studies of human perilymph. *Ann. Otol.* (in press).
- RACHOW, S. 1964 *Block mit d. Hörgangsa*, Einführung in Methoden und Ergebnisse. G. Thieme Stuttgart.
- SCHNEIDER, L. 1964 Experimentelle Untersuchungen über die Bildungstätigkeit und den Stoffwechsel des Perilymph. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) **5**, suppl. 212.
- SCHNEIDER, L. 1966 Biochemical studies of the inner ear fluids of the cat. *Acta Otol.*, **7**, 45.
- WELSH, H. J. 1963 Simplified method of demonstrating lactic dehydrogenase isoenzymes in serum. *Clin. Chim. Acta*, **13**, 131.
- WELSH, H. J. 1964 *Unger's ref. of otology*, ed. Elsevier Co.
- 1966 Improved gas support for electrophoresis of LDH isoenzymes. *Clin. Chim. Acta*, **15**, 128.
- WELSH, H. J. and SCHNEIDER, L. 1961 Z. f. Frage des Stoffwechsels zwischen dem Perilymphraum und dem Innenohr. *Z. Ges. Exp. Med.*, **13**, 361.

T. Palou, M.D. Dept. of Otolaryngology
Otolaryngology Unit, Finland

DISCUSSION

Dr F. Schuknecht: The biochemical alteration of perilymph reflects inner ear disease and presents characteristic pictures. These changes are already partly known for otosclerosis, Menière disease and acoustic neuroma. Some time in the near future the analysis of inner ear fluids will become routine diagnostic technique for difficult diagnostic problems.

The elevated protein level in acoustic neuroma are now well documented. I wish to use fluid analyses diagnostically for several difficult cases when other tests were inconclusive.

As you know there is controversy currently regarding, particularly in the U.S.A., as to whether otosclerosis causes sensorineural deafness. In this regard several investigators, including ourselves, first found an elevated protein in otosclerotic ears. More careful attention to avoiding contamination with blood, however, has revealed that the protein levels are near normal in otosclerotic ears. My latest presentation today demonstrates the importance of utilizing method of fluid collection which is free of fluid contamination.

T. Palou (Reply): I should like to thank Mr. Schuknecht for his kind discussion. Contamination of the fluid really is the most important source of error in various analyses and unfortunately has been overlooked by most investigators. As for diagnosis by these micromethods, becomes possible I see in the near future. I am confident that proper protein and particularly enzyme analyses may shed much new light on diagnostic questions. Very shortly we also wish to be able to determine definitely which source is responsible for the perilymph and endolymph prealbumin and albumin. Although they are the same immunologically their mobility in an electric field may be slightly different and probably also whether serum or CSF is the origin of labyrinthine fluid proteins.

that storing at -10°C inactivates the enzyme completely in 2 days only. However Fig 7 which shows LDH analyses from samples stored for varying periods at -40°C is certainly at variance with the latter statement the particularly labile LDH_4 band appears with considerable strength even after a storage of 5 to 7 weeks. Nevertheless, the samples analyzed for LDH pattern should obviously be kept at moderate temperatures only ($+4^{\circ}\text{C}$, Wieme).

For LDH analyses the choice of the agar type is of importance and we can confirm the experience of Wieme (1966) that agarose gives the best results of LDH_4 and LDH_5 . Our results so far based on only four endolymph-perilymph comparisons suggest that the former is richer in total LDH than the latter (Fig 8) a finding recently arrived at also by Silverstein (1966) in cats. On the other hand it seems that in perilymph the isoenzymes with slow mobility (4 and 5) are stronger than in endolymph whereas the fast isoenzymes (1 and 2) are more prominent in endolymph. This finding is of considerable interest since the relative amounts of isoenzymes in perilymph thus resemble that of brain extract whereas the endolymph pattern of LDH isoenzymes resembles somewhat more that of serum or cerebrospinal fluid (Wieme 1965). The serum contamination does not interfere appreciably with LDH_4 and LDH_5 in zymograms since serum concentration in these isoenzymes is low and the red cells lack completely LDH_5 . In further experiments, LDH isoenzyme electrophoresis will be performed as soon as possible after collecting of the sample and particular attention will be devoted to LDH_4 and LDH_5 patterns since, of the five isoenzymes, these two best characterize the fluids of the inner ear.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die diskoelektrophoretischen Analysen von 30 Perilymphe- und utriculären Endolymphenproben berichtet. Vermischung mit gelöstem Hämoglobin erschwert die Analysen in beiden Flüssigkeiten von vier beinahe ohne Hämoglobin erworbenen Proben scheinen die cochleären Proteine aus Albuminen und aus zwei schwachen Präalbuminfraktionen zu bestehen. Die LDH_4 und LDH_5 Isoenzyme sind in grösseren Konzentrationen in der Perilymphe als in der Endolympe zu finden, die totale Aktivität dagegen ist in der Endolympe grösser als in der Perilymphe und beide zeigen grössere Aktivität als Serum oder Cerebrospinalflüssigkeit.

REFERENCES

- BECK, C., and HOLZ, E., 1965 Versuche und kritische Betrachtungen zu Immuno-electrophoretischen Untersuchung der Innenohrflüssigkeiten *Arch. Ohr Nas K. H. Kopfheilk.* 184: 411.
- CHEVANCE, L. G., GILL, A. and JEANSEN, J. 1960 Immuno-electrophoretic study of human perilymph *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 52: 41.
- KLUYVERES, P. and HARARY M. 1960 Modifications of the protein pattern of the perilymph in experimental conditions and in patient affected with Ménière's disease *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 52: 403.

- KRAJCI, U. and RAJNO, V. Manuscript in preparation.
- KRÄUTER, H. H. and FRIED, W. H. S. 1964a Lactic dehydrogenase isoenzymes in blood. *Clin. Chim. Acta*, 9 41.
- PAL, A. T. and RYDÖ, V. 1968 Disc-electrophoretic studies in human perilymph. *Ann. Otol.* (in press).
- RIECK, S. 1961 *Biochemie der Hörgänge*. Einführung, Methoden und Ergebnisse. G. Thieme Stuttgart.
- SCHNEIDER, L. 1966 Experimentelle Untersuchungen über die Bildungsgängen und den Stoffwechsel der Perilymph. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 81 ppl 217.
- ST. GASTON, H. 1966 Biochemical studies of the inner ear fluids in the cat. *Ann. Otol.* 75 48.
- BERNHEIM, H. J. 1962: Simplified method of determining lactic dehydrogenase isoenzymes in serum. *Clin. Chim. Acta* 7 124.
- WILKE, H. J. 1965 *Agar gel electrophoresis*. Elsevier Co.
- 1966 Improved agar support for electrophoresis of LDH isoenzymes. *Clin. Chim. Acta* 15, 135.
- RYDÖ, V. and SCHNEIDER, L. 1961 Zyt. Frage des Stoffwechsels zwischen der Perilymph und den Innenohr. *Z. Ges. Exp. Med.*, 135 291.

T. Palva M.D. Dept. of Otolaryngology
O. I. C. Institute, Oulu, Finland

DISCUSSION

H. F. Schuknecht The biochemical alterations of perilymph reflect inner ear disease and present characteristic pictures. These changes are already partly known for otosclerosis, Menière's disease and acoustic neuroma. Some time in the near future the analysis of inner ear fluids will become routine diagnostic technique for difficult diagnosis problems.

The elevated protein level in acoustic neuroma is now well documented and we have used fluid analyses diagnostically for several difficult cases when other tests were inconclusive.

As you know there is a controversy currently raging, particularly in the U.S., as to whether otosclerosis causes sensorineural deafness. In this regard several investigators, including ourselves, first found an elevated protein in otosclerotic ears. More careful attention to avoiding contamination with blood, however, has revealed that the protein level is near normal in otosclerotic ears. Mr. Palva's presentation vividly demonstrates the importance of utilizing methods of fluid collection which are free of fluid contamination.

T. Palva (Reply) I should like to thank Mr. Schuknecht for his kind discussion. Contamination of the fluids really is the most important source of error in various analyses and unfortunately it has been overlooked by most investigators. A fluid diagnosis by these micromethods becomes possible (seen in the near future) in confident that proper protein and particularly enzyme analyses may shed much new light on diagnostic questions. Very shortly we also wish to be able to determine definitely which source is responsible for the perilymphatic and endolymph prealbumin and albumin although they are the same immunologically their mobility in an electric field may be slightly different and provide clue to whether serum or CSF is the origin for labyrinthine fluid proteins.

that storing at -10°C inactivates the enzyme completely in 2 days only. However, Fig. 7 which shows LDH analyses from samples stored for varying periods at -40°C is certainly at variance with the latter statement: the particularly labile LDH_4 band appears with considerable strength even after a storage of 5 to 7 weeks. Nevertheless, the samples analyzed for LDH pattern should obviously be kept at moderate temperatures only ($+4^{\circ}\text{C}$, Wieme).

For LDH analyses the choice of the agar type is of importance and we can confirm the experience of Wieme (1966) that agarose gives the best results of LDH_4 and LDH_5 . Our results so far based on only four endolymph-perilymph comparisons suggest that the former is richer in total LDH than the latter (Fig. 8) a finding recently arrived at also by Silverstein (1966) in cats. On the other hand it seems that in perilymph the isoenzymes with slow mobility (4 and 5) are stronger than in endolymph whereas the fast isoenzymes (1 and 2) are more prominent in endolymph. This finding is of considerable interest since the relative amounts of isoenzymes in perilymph thus resemble that of brain extract whereas the endolymph pattern of LDH isoenzymes resembles somewhat more that of serum or cerebrospinal fluid (Wieme 1965). The serum contamination does not interfere appreciably with LDH_4 and LDH_5 enzymograms since serum concentration in these isoenzymes is low and the red cells lack completely LDH_5 . In further experiments LDH isoenzyme electrophoresis will be performed as soon as possible after collecting of the sample and particular attention will be devoted to LDH_4 and LDH_5 patterns since, of the five isoenzymes these two best characterize the fluids of the inner ear.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die disklektrophoretischen Analysen von 30 Perilymphproben und utriculären Endolymphproben berichtet. Vermischung mit gelöstem Hämoglobin erschwert die Analysen in beiden Flüssigkeiten: von vier beinahe ohne Hämoglobin erworbenen Proben scheinen die cochleären Proteine aus Albuminen und aus zwei schwachen Präalbuminfraktionen zu bestehen. Die LDH_4 und LDH_5 Isoenzyme sind in grösseren Konzentrationen in der Perilymphe als in der Endolympe zu finden; die totale Aktivität dagegen ist in der Endolympe grösser als in der Perilymphe und beide zeigen grössere Aktivität als Serum oder Zerebrospinalflüssigkeit.

REFERENCES

- BECK, C., and HOLZ, E., 1965: Versuche und kritische Betrachtungen zu immunoelektrophoretischen Untersuchung der Enzymflüssigkeiten. *Arch. Otol. Nas. Kehlk. pph. Hk.* 181-111.
- CHETAKCE, L. B., GALLI, A., and JARWIK, J., 1960: Immuno-electrophoretic study of human perilymph. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 32-41.
- KLETSKENS, P., and RANBY M., 1960: Modifications of the protein pattern of the perilymph in experiment and in patient affected with Ménière's disease. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 32-403.

- KRATSK, U. and RATNO, V. Manuscript in preparation.
- KWATSON, H. H., and F. W. W. H. S., 1961 Lactic dehydrogenase isoenzymes in blood. *Clin. Chim. Acta*, 9, 111.
- PAL, A. T. and R. CHAO, V. 1966 Disc-electrophoretic studies of human perilymph. *Ann. Otol.* (in press).
- RAUSCH, S., 1964 *Biochemie des Hörgorgans*. Einführung in Methoden und Ergebnisse. G. Thieme Stuttgart.
- SCHNEIDER, L., 1964 Experimentell Untersuchungen über die Bildungsstätten und den Stoffwechsel der Perilymph. *Acta Otolaryng. (Stockh.)* Suppl. 212.
- SMITH, H., 1966 Biochemical studies of the inner ear fluid. In the *act. Ann. Otol.*, 42.
- DEAN KELLY, H. J. 1963 Simplified method of demonstrating lactate dehydrogenase isoenzymes. *Acta Chim. Acta*, 7, 124.
- WINTROB, R. J. 1963 *Agar gel electrophoresis*. Elsevier Co.
- 1966 Improved agar support for electrophoresis of LDH isoenzymes. *Clin. Chim. Acta*, 12, 135.
- WINTROB, R. and SCHNEIDER, L., 1961 Zur Frage des Stoffwechsels zwischen dem Perilymphraum und der Innenohrflüssigkeit. *Z. Ges. Exp. Med.* 125, 261.

T. Palao, M.D. Dept. of Otolaryngology
Otol. Clin. Univ. of Illinois

DISCUSSION

H. F. S. Schuknecht: The biochemical alterations of perilymph reflect inner ear disease and present characteristic pictures. These changes are already partly known for otosclerosis, Menière's disease and acoustic neuroma. Some time in the near future the analysis of inner ear fluids will become routine diagnostic technique for difficult diagnostic problems.

The elevated protein levels in acoustic neuroma are now well documented and we have used fluid analyses diagnostically for several difficult cases when other tests were inconclusive.

As you know there is controversy currently raging, particularly in the U.S., as to whether otosclerosis causes sensorineural deafness. In this regard several investigators, including ourselves, first found an elevated protein in otosclerotic ears. More careful attention to avoiding contamination with blood however has revealed that the protein levels are near normal in otosclerotic ears. Mr. Palao's presentation today demonstrates the importance of utilizing methods of fluid collection which are free of fluid contamination.

T. Palao (Reply): I should like to thank Mr. Schuknecht for his kind discussion. Contamination of the fluid really is the most important source of error in routine analyses and unfortunately it has been overlooked by most investigators. As a diagnostic by these micro-methods becomes possible in the near future I am confident that proper protein and particularly enzyme analyses may shed much new light on diagnostic questions. Very shortly we too wish to be able to determine definitely which source is responsible for the perilymphatic endolymph prealbumin and albumin. Although they are the same immunologically their mobility in an electric field may be slightly different and provide clue to whether serum or CSF is the origin for labyrinthine fluid proteins.

that storing at -10°C inactivates the enzyme completely in 2 days only. However, Fig. 7 which shows LDH analyses from samples stored for varying periods at -40°C is certainly at variance with the latter statement: the particularly labile LDH_4 band appears with considerable strength even after a storage of 5 to 7 weeks. Nevertheless, the samples analyzed for LDH pattern should obviously be kept at moderate temperatures only ($+4^{\circ}\text{C}$, Wieme).

For LDH analyses the choice of the agar type is of importance, and we can confirm the experience of Wieme (1966) that agarose gives the best results of LDH_4 and LDH_5 . Our results, so far based on only four endolymph-perilymph comparisons suggest that the former is richer in total LDH than the latter (Fig. 8) a finding recently arrived at also by Silverstein (1966) in cats. On the other hand it seems that in perilymph the isoenzymes with slow mobility (4 and 5) are stronger than in endolymph whereas the fast isoenzymes (1 and 2) are more prominent in endolymph. This finding is of considerable interest since the relative amounts of isoenzymes in perilymph thus resemble that of brain extract whereas the endolymph pattern of LDH isoenzymes resembles somewhat more that of serum or cerebrospinal fluid (Wieme, 1965). The serum contamination does not interfere appreciably with LDH_4 and LDH_5 enzymograms since serum concentration in these isoenzymes is low and the red cells lack completely LDH_5 . In further experiments LDH isoenzyme electrophoresis will be performed as soon as possible after collecting of the sample and particular attention will be devoted to LDH_4 and LDH_5 patterns since of the five isoenzymes, these two best characterize the fluids of the inner ear.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die diskoelektrophoretischen Analysen von 30 Perilymphe- und utriculären Endolymphenproben berichtet. Vermischung mit gelöstem Hämoglobin erschwert die Analysen in beiden Flüssigkeiten von vier beinahe ohne Hämoglobin erworbenen Proben scheinen die cochlearen Proteine aus Albuminen und aus zwei schwachen Präalbuminfraktionen zu bestehen. Die LDH_4 und LDH_5 Isoenzyme sind in grösseren Konzentrationen in der Perilymphe als in der Endolympe zu finden; die totale Aktivität dagegen ist in der Endolympe grösser als in der Perilymphe und beide zeigen grössere Aktivität als Serum oder Zerebrospinalflüssigkeit.

REFERENCES

- BOCK, C., and HOLZ, E., 1965, Versuche und kritische Betrachtungen zur immunoelektrophoretischen Untersuchung der Innenohrflüssigkeit. *Arch. Otol. Nas. Kbh. k. pph. lth.* 184: 411.
- CHEVANCE, L. O., GILL, A., and JEANMARIE, J., 1966, Immuno-electrophoretic study of human perilymph. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 52: 41.
- KLUYVERENS, P., and RAUZY, M., 1966, Modification of the protein pattern of the perilymph in experimental conditions and in patient affected with Ménière disease. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 52: 493.

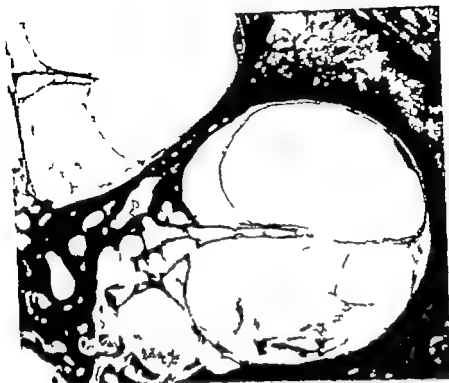


FIG. 1. Microphotograph (x 83) of part of basal and middle coil of one cochlea from male, age 84. Deaf mut. History of meningitis in early childhood. The perilymphatic spaces contain loose fibrous connective tissue with picules of new bone. The tympanic scale. The cochlear duct is dilated and the stria vascularis reduced to less than half of the normal extent. The organ of Corti, the spiral ganglion and the nerve fibers show extreme degeneration.

respiratory tract infection. Two adult cases which seem to fit this category have recently been processed in our laboratory and will be reported in detail elsewhere.

The case of maternal rubella deafness previously reported from this laboratory showed degenerative changes limited to the structures in the cochlear duct and the sacculle (Lindsay *et al.* 1954).

In the bilateral case of mumps deafness the degeneration was limited to the cochlear duct and its contained structures with a mild degree of degeneration of the spiral ganglion in the basal coil (Lindsay, Davey & Ward, 1960). The case of morbilli (measles) showed subacute inflammatory changes in the cochlear sacculle, utricle and canals (Lindsay & Hemenway 1964). The adult cases associated with respiratory infection showed degeneration of a milder degree limited to the structures in the cochlear duct.

The histopathologic findings so far available represent the late healed stage of viral inner ear disease, with the exception of the one case in which

VIRAL LABYRINTHITIS-HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS

J R LINDSAY

Chicago Ill U.S.A

*From the Otolaryngology Section Department of Surgery
University of Chicago School of Medicine*

The histopathologic evidence so far available from cases of known viral endolymphatic labyrinthine disease as well as from several cases in which the viral origin has been clinically indicated but not proven shows that the route of invasion has probably been by way of the blood stream. Examples have been demonstrated of inflammatory effects limited to the cochlea to the cochlea and saccule and also to the cochlea saccule utricle and canals. The findings indicate that the initial inflammatory reaction in this type of case has developed in the vascular bed with secondary changes in the endolymph and resulting progressive degeneration of receptor cells and supporting cells. Partial degeneration of nerve elements has been found in areas corresponding to total loss of Corti's organ.

The histopathologic characteristics of inner ear infection of a known viral origin have been observed in relatively few instances to date. The possible routes by which a virus may gain entry to the inner ear include the middle ear, the meninges and the bloodstream. Direct invasion of the inner ear from a middle ear viral infection has been indicated clinically in some instances but histopathologic proof has not yet been available.

An example of probable meningogenic invasion of the perilymphatic system by the measles (morbilli) virus has been reported by Nager (1961). The findings were similar to some which have been observed as a complication of bacterial meningitis (Fig. 1).

The perilymphatic spaces contained fibrous tissue and new bone with degenerative changes in the neural elements, dilatation of the cochlear duct and degenerative changes in the stria vascularis and Corti's organ.

The third route of invasion of the inner ear by a virus evidently occurs by way of the bloodstream.

The histopathologic evidence for this includes observations in cases of deafness due to the viruses of rubella, morbilli (measles) and mumps. It also includes deafness of probable viral origin associated with upper

The histopathologic studies described in this paper were supported in part by grants from The Central Bureau of Research of The American Otological Society, Inc., Public Health Service Research Grant NS03358 and The Deafness Research Fund, Inc.

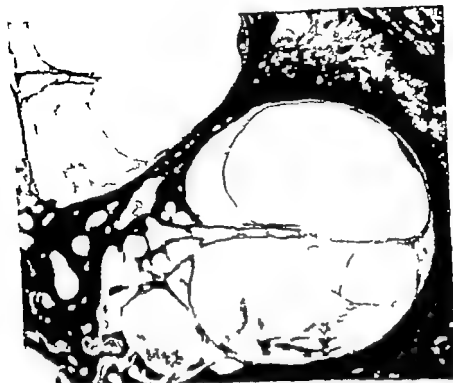


FIG. 1. Microphotograph (x 82) of part of basal and middle coils of one cochlea from male ag 84 Deaf mut. History of mumps (viral labyrinthitis) early childhood. The perilymphatic spaces contain loose fibrous connective tissue with pinpoints of new bone in the tympanic space. The cochlear duct is dilated and the stria vascularis reduced to less than half of the normal extent. The organ of Corti, the spiral ganglion and the nerve fibres show extreme degeneration.

respiratory tract infection. Two adult cases which seem to fit this category have recently been processed in our laboratory and will be reported in detail elsewhere.

The case of maternal rubella deafness previously reported from this laboratory showed degenerative changes limited to the structures in the cochlear duct and the sacculus (Lindsay *et al.* 1954).

In the bilateral case of mumps deafness the degeneration was limited to the cochlear duct and its contained structures with a mild degree of degeneration of the spiral ganglion in the basal coil (Lindsay, Davey & Ward 1960). The case of morbilli (measles) showed subacute inflammatory changes in the cochlea, sacculus, utricle and canals (Lindsay & Hemmingsway 1964). The adult cases associated with respiratory infection showed degeneration of a milder degree limited to the structures in the cochlear duct.

The histopathologic findings so far available represent the late healed stage of viral inner ear disease, with the exception of the one case in which

VIRAL LABYRINTHITIS-HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS

J R LINDSAY
Chicago Ill U.S.A

*From the Otolaryngology Section Department of Surgery
University of Chicago School of Medicine*

The histopathologic evidence so far available from cases of known viral endolymphatic labyrinthine disease as well as from several cases in which the viral origin has been clinically indicated but not proven shows that the route of invasion has probably been by way of the bloodstream. Examples have been demonstrated of inflammatory effects limited to the cochlea, to the cochlea and sacculus and also to the cochlea, sacculus, utricle and canals. The findings indicate that the initial inflammatory reaction in this type of case has developed in the vascular bed with secondary changes in the endolymph and resulting progressive degeneration of receptor cells and supporting cells. Partial degeneration of nerve elements has been found in areas corresponding to total loss of Corti's organ.

The histopathologic characteristics of inner ear infection of a known viral origin have been observed in relatively few instances to date. The possible routes by which a virus may gain entry to the inner ear include the middle ear, the meninges and the bloodstream. Direct invasion of the inner ear from a middle ear viral infection has been indicated clinically in some instances but histopathologic proof has not yet been available.

An example of probable meningogenic invasion of the perilymphatic system by the measles (morbilli) virus has been reported by Nager (1907). The findings were similar to some which have been observed as a complication of bacterial meningitis (Fig. 1).

The perilymphatic spaces contained fibrous tissue and new bone with degenerative changes in the neural elements, dilatation of the cochlear duct and degenerative changes in the stria vascularis and Corti's organ.

The third route of invasion of the inner ear by a virus evidently occurs by way of the bloodstream.

The histopathologic evidence for this includes observations in cases of deafness due to the viruses of rubella, morbilli (measles) and mumps. It also includes deafness of probable viral origin associated with upper

The histopathological studies described in this paper were supported in part by grant from The Central Bureau of Research of The American Otological Society. In Public Health Service Research Grant NS03335 and The Deafness Research Fund.

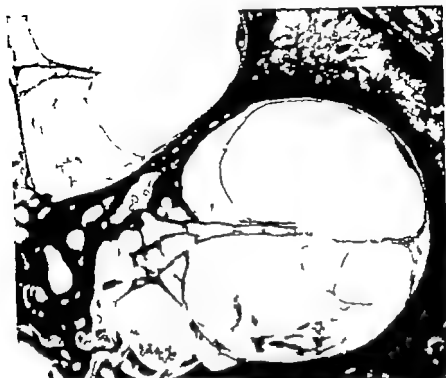


FIG. 1 Microphotograph (x 55) of part of basal and middle cells of one cochlea from male, age 84 Deaf munt. History of meningitis in early childhood. The perilymphatic spaces contain loose fibrous connective tissue with spicules of new bone in the tympanic scala. The cochlear duct is dilated and the stria vascularis reduced to less than half of the normal extent. The organ of Corti, the spiral ganglion and the nerve fibres show extreme degeneration.

respiratory tract infection. Two adult cases which seem to fit this category have recently been processed in our laboratory and will be reported in detail elsewhere.

The case of maternal rubella deafness previously reported from this laboratory showed degenerative changes limited to the structures in the cochlear duct and the sacculus (Lindsay *et al.* 1954).

In the bilateral case of mumps deafness the degeneration was limited to the cochlear duct and its contained structures with a mild degree of degeneration of the spiral ganglion in the basal coil (Lindsay, Davey & Ward, 1960). The case of morbilli (measles) showed subacute inflammatory changes in the cochlea, sacculus, utricle and canals (Lindsay & Hemenway 1964). The adult cases associated with respiratory infection showed degeneration of a milder degree limited to the structures in the cochlear duct.

The histopathologic findings so far available represent the late healed stage of viral inner ear disease with the exception of the one case in which

VIRAL LABYRINTHITIS-HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS

J R LINDSAY

Chicago Ill., U.S.A

*From the Otolaryngology Section Department of Surgery
University of Chicago School of Medicine*

The histopathologic evidence so far available from cases of known viral endolymphatic labyrinthine disease as well as from several cases in which the viral origin has been clinically indicated but not proven shows that the route of invasion has probably been by way of the blood stream. Examples have been demonstrated of inflammatory effects limited to the cochlea to the cochlea and saccule and also to the cochlea saccule utricle and canals. The findings indicate that the initial inflammatory reaction in this type of case has developed in the vascular bed with secondary changes in the endolymph and resulting progressive degeneration of receptor cells and supporting cells. Partial degeneration of nerve elements has been found in areas corresponding to total loss of Corti's organ.

The histopathologic characteristics of inner ear infection of a known viral origin have been observed in relatively few instances to date. The possible routes by which a virus may gain entry to the inner ear include the middle ear, the meninges and the bloodstream. Direct invasion of the inner ear from a middle ear viral infection has been indicated clinically in some instances but histopathologic proof has not yet been available.

An example of probable meningogenic invasion of the perilymphatic system by the measles (morbilli) virus has been reported by Nager (1907). The findings were similar to some which have been observed as a complication of bacterial meningitis (Fig. 1).

The perilymphatic spaces contained fibrous tissue and new bone with degenerative changes in the neural elements, dilatation of the cochlear duct and degenerative changes in the stria vascularis and Corti's organ.

The third route of invasion of the inner ear by a virus evidently occurs by way of the bloodstream.

The histopathologic evidence for this includes observations in cases of deafness due to the viruses of rubella, morbilli (measles) and mumps. It also includes deafness of probable viral origin associated with upper

The histopathological studies described in this paper were supported in part by grant from The Central Bureau of Research of The American Otological Society, Inc. Public Health Service Research Grant #B03338 and The Deaf Research Foundation.

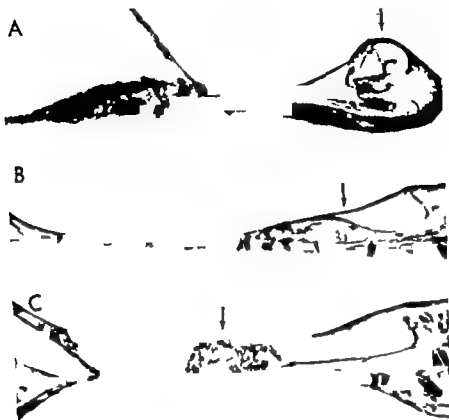


FIG. 2. Composite microphotograph from one ear of case of bilateral deafness due to mumps. The degeneration of the organ of Corti and the rolled-up and displaced tectorial membrane as cloped by layer of cells (arrow) is shown in the pical coil (A) the middle coil (B) and the basal coil (C).

The end lymph presented an abnormal affinity for the stain and contained free-floating inflammatory cells.

Degeneration of the hair cells appeared to be secondary to the inflammatory reaction evident in the areas of main vascular supply.

The evidence provided by this case supports the interpretation that the virus had entered by way of the bloodstream. It provides support to the interpretation expressed in previous reports of degenerative atrophic changes due to maternal rubella by Nager (1932) and Lindsay *et al.* (1954) that the infection through its action on the stria vascularis had produced changes in the endolymph and degenerative changes in the receptor organs in the cochlea and saccule.

The variation in the appearance of structures in the cochlear duct in the healed state caused by rubella could be related to the period of development at the time of infection. The degenerative changes due to the mumps virus (Fig. 3) (Lindsay, Davey & Ward, 1960) also represented



FIG. 2. Microphotograph of a section of the stria vascularis of an infant with measles (morbili) of four months duration showing subacute inflammatory reaction with escape of cells into the cochlear duct.

the inflammatory reaction caused by the measles virus was still in the subacute stage.

This case illustrated the inflammatory reaction to be most evident in the stria vascularis (Fig. 2) along the sides and base of the crista ampullaris of the horizontal canal and in the lumen of the utricle into which two small excrescences of inflammatory cells or granulomas projected.

cochlearis, in zwei nur im Ductus cochlearis und Sacculus, in zwei im Ductus cochlearis, Sacculus, Utriculus und Bogengänge zu finden. In allen acht Ohren scheint der Weg der Infektion der Blutstrom gewesen zu sein. Die Stria vascularis war die empfindlichste Stelle in Beziehung auf Virus erzeugte Entzündung.

REFERENCES

- HART, C. W. and LINTON, R. F. 1954 The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryng* (Chic.), 60: 407.
- LINDSAY, J. R., LARSEN, D., HARRISON, M. and HART, C. W. 1954 Inner ear pathology in children following maternal rubella. *Ann Otol* 63: 461.
- LINTON, J. R., D. R. P. H. and WARD, P. H. 1960 Inner ear pathology in deafness due to mumps. *Ann Otol* 69: 918.
- LINDSAY, J. R. and HART, C. W. G. 1964 Inner ear pathology due to measles. *Ann Otol* 63: 784.
- YACOB, F. H. 1907 Beiträge zur Histologie der erworbenen Tinnitus. *Z. Ohrenheilk* 51: 317.
- 1932: Histologische Ohruntersuchungen bei Kindern nach mütterlicher M. bella. *Proct. Otolaryng* (Basel) 55: 25.
- SCHWARTZ, H. P., BARTON, J., BARTON, J., L. A. W. M. S. and H. L. L. 1967 Pathology of sudden deafness. *Laryngoscope* 77: 1142.

The Otolaryngology Section, Dept. of Surgery
University of Chicago, School of Medicine
Chicago, Ill. 60637 U.S.A.

DISCUSSION

E. H. Lindsay. H. Lindsay was much impressed by the beautiful slides demonstrated by Mr. Lindsay. I should like to ask question Mr. Lindsay showed us the similarities in these virus infections. Some years ago I heard a paper of the well-known anatomist Töndari of Zürich. He did excellent research work in rubella and he found that as well in the ear in the eye and the heart the primary lesion was also in the vessels. Can Mr. Lindsay tell us something about the vessels? Is it not possible to explain this similarity by the same lesion in the same vessels?

J. R. Lindsay (Reply). The findings in all cases so far examined, except one represent the late healed stage of the pathologic process. In the one case showing inflammatory response in the subacute stage following measles (Morbilli) the inflammatory reaction in the stria vascularis of the apical coil showed a more advanced and active stage of destruction than the corresponding region of Corti organ, suggesting that the primary site of inflammation in the cochlea had been the stria vascularis.

the healed stage of the inflammatory process and were limited in this case to the cochlea. Degeneration was progressively greater from the apex to the base with complete collapse of Reissner's membrane and degeneration of Corti's organ and the stria vascularis in the middle and basal coils along with a minor degree of degeneration of the spiral ganglion in that region.

Recently the temporal bones from two cases of unilateral deafness, each apparently a complication of a respiratory tract infection have been processed in this laboratory (to be published). In each case the onset of deafness was sudden and moderate in degree but increased progressively to profound deafness within several weeks.

The histopathological findings appear to be consistent with but of a lesser degree than those in which a viral origin was definite. The findings seem to correspond to certain of the cases reported recently by Schuknecht *et al* (1962).

One case showed degeneration of the stria vascularis and partial collapse of Reissner's membrane in the basal coil. The tectorial membrane was retracted into an irregular mass and covered by a cellular layer in the basal and middle coils and the hair cells partly degenerated. The second case showed the degenerative changes to be of lesser degree and most evident in the tectorial membrane which was retracted and in certain areas globular in shape covered by a single layer of cells and lying on the limbus.

In contrast to meningogenic labyrinthitis due to measles reported by Nager (1907) as well as to otogenic or meningogenic bacterial labyrinthitis none of the cases of viremic endolymphatic labyrinthitis showed hydrops of the cochlear duct. They did not show evidence of inflammatory changes in the perilymphatic system nor did they show the extensive degeneration of the spiral ganglion and nerve fibres common to bacterial labyrinthitis.

The degeneration observed as a result of maternal ingestion of an ototoxic drug, chloroquine phosphate throughout the pregnancy also presents a clear contrast to that caused by viral infection (clinical history reported (Hart & Naunton 1964) and histopathology to be reported later). The degeneration in this case was limited to Corti's organ and the spiral ganglion and nerve fibres. The stria vascularis, tectorial membrane, saccule and lumen of the cochlear duct remained normal.

ZUSAMMENFASSUNG

Die histopathologischen Befunde in acht Ohren mit Innenohr Komplikationen sind dargestellt. Sechs Ohren (drei Fälle) waren von bestätigter Viruserkrankung erzeugt (Rubella, Mumps, Masern). Zwei sind wahrscheinlich von Katarrhvirus erzeugt. Ein Fall (zwei Ohren) zeigte die Entzündung in dem subakuten Grad. Die anderen zeigten den geheilten Zustand. In allen acht Ohren waren die pathologischen Befunde nur im endolymphatischen System, in vier nur im Ductus

cochlearis, in zwei nur im Ductus cochlearis und Sacculus, in zwei im Ductus cochlearis, Sacculus, Utriculus und Bogengänge zu finden. In allen acht Ohren scheint der Weg der Infektion der Blutstrom gewesen zu sein. Die Stria vascularis war die empfindlichste Stelle in Beziehung auf Virus erzeugt Entzündung.

REFERENCES

- HART, C. W. and VENTON, R. F. 1964 The ototoxicity of chloroquine phosphat trieth. *Otolaryng* (Chic.) 80 467.
- LINDSAY, J. R., CARA THESS, D., HARRISON, M. and HENNING, W. 1954: Inner ear pathology in children following maternal rubella. *Ann. Otol.* 63, 461.
- LINDSAY, J. R., DUFFY, P. R. and WARD, H. H. 1960 Inner ear pathology in deafness due to mumps. *Ann. Otol.* 69 916.
- LINDSAY, J. R. and HENNING, W. H. 1964 Inner ear pathology due to measles. *Ann. Otol.* 83, 764.
- KACER, F. R., 1907 Beitrag zur Histologie der erworbenen Taubheit. *Z. Ohr- u. H.N. 35* 217.
- 1932 Histologische Ohruntersuchungen bei Kindern im mütterlicher M. rubella. *Pract. Otol. Rhinolaryng.* (Basel) 14 25.
- SCHWABER, H. F., DEWITT, J., BERNSTEIN, J., ISHAKI, M., SINGH, G. and RICE, L., 1962: Pathology of sudden deafness. *Laryngoscope* 72 1142.

The Otolaryngology Section, Dept. of Surgery
University of Chicago School of Medicine
Chicago, Ill. 60637 U.S.A.

DISCUSSION

E. H. Lindsay: Histology was much impressed by the beautiful slides demonstrated by Mr Lindsay. I should like to ask a question. Mr Lindsay showed us the similarities in these virus infections. Some years ago I heard a paper of the well-known and most TB guru of Zurich. He did excellent research work in rubella and he found that as well in the ear as in the eye and the heart the primary lesion was always in the vessels. Can Mr Lindsay tell us something about the vessels? Is it of possible to explain this similarity by the same lesion in the same vessels?

J. R. Lindsay (Reply): The findings in all cases so far examined except one represent the late healed stage of the pathologic process. In the one case showing inflammatory response in the subacute stage following measles (Morbilli) the inflammatory reaction in the stria vascularis of the apical coil showed a more advanced and active stage of destruction than the corresponding region of Corti's organ suggesting that the primary site of inflammation in the cochlea had been the stria vascularis.

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DES CHROMOSOMES DE LA 10^e PAIRE ET APPAREIL AUDITIF

R GRIMAUD Mme S GILGENKRANTZ et P BENOÎT
Nancy France

Centre de Transfusion sanguine de Nancy (Dir. Pr Streiff) et Clinique Oto-
Rhino-Laryngologique (Dir. Pr Grimaud) Faculté de Médecine de Nancy

A l'heure où les oto-rhino-laryngologistes commencent à s'intéresser aux altérations chromosomiques, les auteurs, au cours d'une étude cytogénétique systématique dans une population de sourds, ont constaté des inégalités de taille des chromosomes de la 10^e paire. Le problème du rapport entre ces anomalies et certaines atteintes auriculaires peut se poser.

Les lésions auditives par aberrations chromosomales sont encore très mal connues et a priori semblent relativement rares.

Quelques syndromes avec atteinte auditive ont cependant été décrits, notamment le syndrome de Patau avec modification des chromosomes 13-10 et le syndrome d'Edwards présentant une trisomie 18.

Nous avons voulu rechercher si dans l'importante population que compte l'Institution des sourds muets de La Malgrange il existait des caryotypes anormaux.

Nous avons éliminé de notre étude

- les sourds acquis (Méningite tuberculeuse, Streptomycine etc.)
- les sourds dont l'origine de l'infirmité est connue (Rubéole de la mère, consanguinité, etc.)
- les sourds atteints d'autres altérations, malformations, n'intéressant pas l'oreille pour ne retenir que les surdités apparemment cryptogénétiques.

Nous avons pratiqué les caryotypes de 34 enfants et nous n'avons trouvé que deux enfants dont le caryotype était anormal mais, chose curieuse dans les deux cas l'anomalie intéressait seulement la seizième paire.

ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE

A) Matériel et méthode

Chaque malade a fait l'objet d'une étude cytogénétique avec établissement du caryotype à partir de culture de leucocytes selon la technique de Moorhead ou la microméthode de Turpin et Lejeune.

Ces méthodes présentent l'avantage de n'être pas traumatisantes pour le malade puisqu'il suffit d'une simple prise de sang à la veine ou au bout du doigt pour les jeunes enfants.



FIG. 1

En tenant compte du nombre des leucocytes, le plasma les contenant est dilué avec un milieu nutritif (milieu 199 de Parker) dans les proportions de 30% de plasma pour 70% de milieu. On y ajoute de la Phytohémagglutinine qui favorise l'apparition de mitoses, et le mélange est placé à l'étuve à 37° pendant 48 heures à 3 jours. A ce moment, où l'activité mitotique est supposée importante, on introduit 0.1 ml de colchicine à 0.4% par ml de milieu de culture ce qui a pour effet de bloquer les mitoses en métaphase.

La technique proprement dite est alors entreprise, dont nous rappellerons brièvement les principales phases. Le choc hypotonique tout d'abord disperse les chromosomes dans la cellule, rendant ainsi leur numération plus facile. On pratique ensuite la fixation au liquide de Carnoy et l'étalement sur lame. La coloration au Bleu de Unna est précédée d'une hydrolyse qui supprime les cytoplasmes cellulaires, rendant ainsi plus lisibles les mitoses.

Pour chaque malade une vingtaine de mitoses est photographiée et numérotée. Quatre ou cinq d'entre elles sont établies en caryotype. S'il existe une anomalie les investigations sont poursuivies.

B) Résultats

Parmi les 34 sujets ainsi étudiés du point de vue cytogénétique, deux seulement furent trouvés porteurs d'une anomalie. Tous les autres n'ont dans leur caryotype aucune aberration numérique ni morphologique.

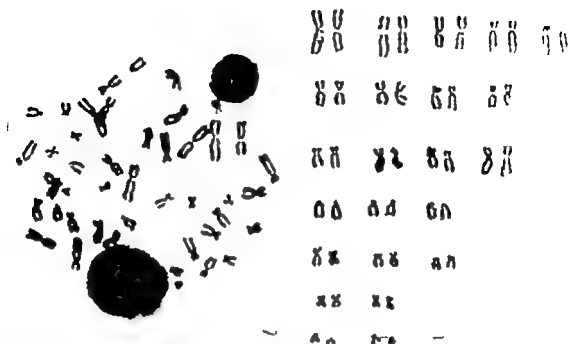


FIG. 2.

Dans les deux cas anormaux il est intéressant de noter que l'anomalie est identique : Inégalité de la 16^e paire entraînant une difficulté d'appariement

1^{er} cas NA Marianne

Ce cas concerne une fillette actuellement âgée de 6 ans $\frac{1}{2}$, qui ne répond aux tests auditifs qu'à 90 décibels. Elle est née de parents normaux, non consanguins et hormis la coqueluche et la rougeole, n'a jamais été malade. Elle ne présente aucune malformation.

Dans ce cas, l'anomalie caryotypique est observée sur toutes les mitoses. L'un des chromosomes de la 16^e paire est normal alors que l'autre est plus grand avec position plus distale du centromère (Fig. 1)

Les mensurations ont donné les résultats suivants : alors que le chromosome normal correspond à 2,90 du génome haploïde neutre le chromosome anormal a une taille proche de 4% ce qui correspond presque à la taille de la douzième paire et à une augmentation de $\frac{1}{5}$ environ. Les mensurations montrent que le centromère se situe aux alentours de 0,30 au lieu de 0,40.

Le caryotype des parents fut alors pratiqué. Celui du père est normal par contre nous avons retrouvé la même anomalie au niveau de la 16^e paire dans le caryotype de la mère qui est par ailleurs phénotypiquement normale.

2^e cas DI Sglobe

Il s'agit d'une fillette issue de parents normaux, sans antécédents personnels particuliers, la quatrième d'une fratrie de cinq enfants, dont l'un est mort né les autres bien portants.

Cette enfant qui est née à terme n'a jamais été malade présente une malformation de l'oreille gauche avec présence d'un appendice auriculaire. Son coefficient intellectuel est de 60% et les différents tests pratiqués en cabine insonore permettent d'évaluer le déficit auditif à 70 décibels environ.

Dans ce second cas, la même anomalie (Fig 2) est observée, mais toutefois les mensurations montrent que l'augmentation de taille est moins importante et dans certaines mitoses, l'inégalité est peu visible. Le centromère est toujours moins médian.

L'ensemble de la famille, c'est-à-dire les parents et les cinq frères et sœurs furent alors étudiés du point de vue cytogénétique. La même anomalie fut retrouvée chez la mère, quatre frères et une sœur de la malade, alors que leur phénotype est entièrement normal. Seuls, le père et un frère ne sont porteurs d'aucune anomalie caryotypique.

DISCUSSION

Dans cette étude cytogénétique portant sur 34 sourds-muets, plusieurs points peuvent être discutés. La plupart des cas étudiés possèdent un caryotype normal ceci n'étant pas surprenant puisqu'on sait que bon nombre de surdi-mutités sont imputables à une tare génétique localisable dans la morphologie du chromosome.

Nous avons été frappés par le fait que les deux anomalies qu'il nous a été donné d'observer soient identiques. Peut-on de ce fait conclure à un rôle joué par le chromosome 18 dans les surdi-mutités ? a-t-il seulement relation entre cette anomalie chromosomique et la symptomatologie ?

Plusieurs arguments vont à l'encontre de cette hypothèse.

— Tout d'abord, dans les familles étudiées, non seulement les malades, mais encore des sujets dont le phénotype est normal présentent cette anomalie.

— D'autre part il arrive fréquemment que la 18^e paire présente des variations morphologiques, même chez des individus normaux et il existe assez souvent des difficultés d'appariement. Toutefois les variations sont en général plus discrètes et pour notre part nous n'avons jamais observé de variation de taille aussi importante.

Il est possible que les sujets phénotypiquement normaux présentent à la fois l'anomalie de la 18^e paire et une déletion partielle d'un autre chromosome que nous n'aurions pas su mettre en évidence. Il y aurait alors translocation balancée. Mais que chez les sujets cliniquement anormaux, du matériel génétique existerait à l'état trisomique.

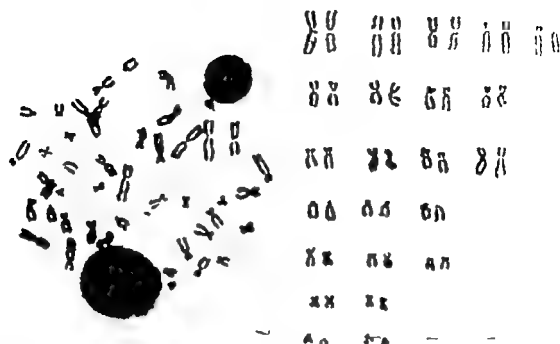


FIG. 2.

Dans les deux cas anormaux, il est intéressant de noter que l'anomalie est identique : inégalité de la 16^e paire entraînant une difficulté d'appariement.

1^{er} cas : A4 Marianne

Ce cas concerne une fillette actuellement âgée de 6 ans $\frac{1}{4}$, qui ne répond aux tests auditifs qu'à 90 décibels. Elle est née de parents normaux non consanguins et hormis la coqueluche et la rougeole, n'a jamais été malade. Elle ne présente aucune malformation.

Dans ce cas, l'anomalie caryotypique est observée sur toutes les mitoses. L'un des chromosomes de la 16^e paire est normal alors que l'autre est plus grand avec position plus distale du centromère (Fig. 1).

Les mensurations ont donné les résultats suivants : alors que le chromosome normal correspond à 200 du génome haploïde neutre, le chromosome anormal a une taille proche de 4% ce qui correspond presque à la taille de la douzième paire et à une augmentation de 1/5 environ. Les mensurations montrent que le centromère se situe aux alentours de 0.30 au lieu de 0.40.

Le caryotype des parents fut alors pratiqué. Celui du père est normal par contre nous avons retrouvé la même anomalie au niveau de la 16^e paire dans le caryotype de la mère qui est par ailleurs phénotypiquement normale.

2^e cas DI Sgtole

Il s'agit d'une fillette issue de parents normaux, sans antécédents personnels particuliers, la quatrième d'une fratrie de cinq enfants, dont l'un est mort né, les autres bien portants.

Cette enfant qui est née à terme, n'a jamais été malade, présente une malformation de l'oreille gauche avec présence d'un appendice auriculaire. Son coefficient intellectuel est de 80% et les différents tests pratiqués en cabine insonore permettent d'évaluer le déficit auditif à 70 decibels environ.

Dans ce second cas, la même anomalie (Fig. 2) est observée, mais toutefois les mensurations montrent que l'augmentation de taille est moins importante et dans certaines mitoses, l'inégalité est peu visible. Le centromère est toujours moins médian.

L'ensemble de la famille, c'est-à-dire les parents et les cinq frères et sœurs furent alors étudiés du point de vue cytogénétique. La même anomalie fut retrouvée chez la mère, quatre frères et une sœur de la malade alors que leur phénotype est entièrement normal. Seuls, le père et un frère ne sont porteurs d'aucune anomalie caryotypique.

DISCUSSION

Dans cette étude cytogénétique portant sur III sourds-muets, plusieurs points peuvent être discutés. La plupart des cas étudiés possèdent un caryotype normal, ceci n'étant pas surprenant puisqu'on sait que bon nombre de surdités sont imputables à une tare génétique invisible dans la morphologie du chromosome.

Nous avons été frappé par le fait que les deux anomalies qu'il nous a été donné d'observer soient identiques. Peut-on de ce fait conclure à un rôle joué par le chromosome 18 dans les surdités ? Y a-t-il seulement relation entre cette anomalie chromosomique et la symptomatologie ?

Plusieurs arguments vont à l'encontre de cette hypothèse.

— Tout d'abord, dans les familles étudiées, non seulement les malades, mais encore des sujets dont le phénotype est normal présentent cette anomalie.

— D'autre part, il arrive fréquemment que la 18^e paire présente des variations morphologiques, même chez des individus normaux et il existe assez souvent des difficultés d'appariement. Toutefois les variations sont en général plus discrètes et pour notre part nous n'avons jamais observé de variation de taille aussi importante.

Il est possible que les sujets phénotypiquement normaux présentent à la fois l'anomalie de la 18^e paire et une délétion partielle d'un autre chromosome que nous n'aurions pas su mettre en évidence. Il y aurait alors translocation balancée tandis que chez les sujets cliniquement anormaux, du matériel génétique existerait à l'état trisomique.

Cependant il ne s'agit là que d'hypothèses et dans l'état actuel nous considérons qu'il serait présomptueux de vouloir conclure définitivement. Nous souhaitons seulement que d'autres travaux soient entrepris afin de déterminer la part des aberrations chromosomiques dans les surdi-mutités.

SUMMARY

Today when otologists are beginning to concern themselves with chromosomic alterations, the authors after a systematic research on cyto-genetic impairments among deaf persons, have discovered differences in size among the chromosomes of the 16th pair. This discovery is liable to bring up the problem of the relationship between the recorded anomalies and particular types of auricular disturbance.

ZUSAMMENFASSUNG

Heute wo man sich auch auf dem Gebiete der HNO mit den Veränderungen der Chromosomie beschäftigt sind bei systematischen zytogenetischen Untersuchungen einer Gruppe Taubstummer von den Autoren Größenunterschiede des 16ten Paares der Chromosome entdeckt worden. Die Frage der Korrelation dieser Missbildungen mit gewissen Hörstörungen wird erörtert.

*R. Crim ud M.D. Clinique O.R.L., La Faculté
de Médecin de Nancy
Nancy France*

MODIFICATIONS DES STIMULATIONS ACOUSTIQUES COMPLEXES ENREGISTRÉES PAR LE PMC

F. BRUNETTI, R. HARR, G. VOENA, O. SCHINDLER et F. FERRARO
Torino, Italie

*Clinique Oto-Rhino-Laryngologique (Dir. Prof. F. Brunetti)
de l'Université de Torino*

En envoyant à l'oreille du chat un stimulus complexe (battement impur de différents degrés d'impureté) on peut saisir des modifications caractéristiques du PMC. Il s'agit d'une transformation du battement impur en battement pur ou en battement encore plus impur selon le degré d'impureté d'origine. Les auteurs sont de l'avis, que ce phénomène soit dû à un processus d'optimisation réalisé par l'activité centrale et périphérique du système acoustique.

Depuis quelques années on est en train d'étudier dans notre Clinique les caractéristiques des battements mono- et binauriculaires. Ces phénomènes sont doués d'une précise correspondance avec un phénomène physique ayant nombreux paramètres évaluable exactement. En cette manière on pouvait confronter un phénomène purement physique le battement (identique au point de vue sensoriel au battement mono-auriculaire) avec un phénomène psycho-acoustique, le battement binauriculaire déterminé par la rencontre à niveau central de deux tons de fréquence voisine, mais de phase différente parcourant chacun les voies acoustiques d'un appareil auditif.

Après avoir analysé les différents aspects des battements mono- et binauriculaires, chez des sujets normaux et pathologiques et après administration de drogues neuro-tropes, nous avons commencé une étude électrophysiologique du phénomène à niveau des différents relais de la voie acoustique. La première phase de cette série de recherches a été représentée par l'analyse du comportement du potentiel microphonique cochléaire après stimulation par des battements mono- et binauriculaires.

Au cours de ces recherches, nous avons observé par hasard, un phénomène à propos des battements mono-auriculaires, qui pourrait être objet de quelques interprétations et considérations, spécialement en rapport à des recherches cybernétiques précédentes faites par notre Ecole.

Nos expériences ont été effectuées chez le chat en narcose avec uréthane éthylique et fixé sur le lit stéréotaxique de Horsley-Clark. Après avoir ouvert d'un côté ventral la bulle on a fixé un électrode dans le tour basal de la cochlée dont on a dérivé le potentiel microphonique cochléaire. Ce dernier pré-amplifié était enregistré sur un oscillographe Tétroni. Sur le même

oscillateur on enregistrait en même temps le stimulus et on a photographié en même temps les deux phénomènes. Le stimulus était représenté par des battements mono-auriculaires sur la bande de 500 Hz et d'intensité base de 40 db. La différence de fréquence entre les deux tons formant le battement variait du 5 % au 10 %.

Notamment les battements sont classifiés en purs et impurs si les deux tons qui forment le phénomène sont différents non seulement en ce qui concerne la fréquence, mais aussi leur intensité. Les battements sont considérés purs lorsque la modulation d'amplitude comprise dans la sinusoïde d'enveloppe varie d'un maximum d'intensité jusqu'à zéro. Pour avoir des battements physiquement purs il faut que les deux tons qui entrent en battement soient exactement de la même intensité. Dans le cas contraire si il y a une différence d'intensité entre les deux tons on aura des battements impurs caractérisés par le fait que la sinusoïde d'enveloppe varie d'un maximum à un minimum mais sans arriver jamais au zéro d'amplitude. Selon la valeur de la différence d'intensité des deux tons déterminants le battement nous aurons des battements impurs de degré différent d'impureté.

Au cours de notre expérience nous avons pu observer un phénomène constant et qui peut être classifié en trois types de résultats expérimentaux. En envoyant à une seule oreille du chat un battement impur de degré moindre le potentiel microphonique cochléaire nous permettait d'enregistrer après une période de latence très brève un battement pur. Si au contraire on envoyait un battement impur de degré moyen on observait à niveau du potentiel microphonique cochléaire et toujours après une période de latence brève un battement impur d'impureté analogue à celle du stimulus.

En envoyant enfin un battement impur de degré élevé on obtenait à niveau du potentiel microphonique cochléaire un battement impur de degré encore supérieur à celui du stimulus.

L'interprétation de ces données est sans doute difficile et nécessite d'expériences ultérieures et d'études plus profondes. Toutefois en voie préliminaire nous croyons possible souligner quelques considérations qui à notre avis, peuvent représenter un schéma pour les recherches ultérieures sur ce problème.

Déjà à partir de 1954 Wewer et Lawrence ont donné une grande importance au phénomène de la *distorsion d'amplitude* ou *distorsion harmonique* qui se vérifie dans la réponse du potentiel microphonique cochléaire. Des observations analogues ont été faites par plusieurs AA qui se sont occupés de cet argument (P. A. Yantis, J. Tondorf, D. Wolsk, P. Schmidt, I. Tasaki, H. Davis, J. Legoulx) pour son importance théorique. Les interprétations du phénomène sont de deux types : une interprétation mécanique qui rapporte la distorsion harmonique aux mouvements de la membrane basilaire ou de l'endolymphe et une interprétation de transduction qui voit l'origine de la distorsion harmonique dans la non linéarité du

processus de transduction à niveau de cellules sensorielles. Une série de recherches effectuées en conditions physiologiques, en situations de fonction altérée des cellules sensorielles (spécialement en hypoxie) ainsi que sous action pharmacologique, ont mis en évidence des modifications des phénomènes de distorsion harmonique et en conséquence on les a considérés liés à l'activité biologique de l'organe de Corti.

Une interprétation biologique des phénomènes de distorsion harmonique a comme conséquence des considérations de finalisme. On a remarqué en effet que la sensibilité de réponse des neurones auditifs est plus sélective en comparaison d'un déplacement correspondant de la membrane basilaire on peut donc supposer qu'il existe déjà à un niveau périphérique des mécanismes qui améliorent la sélectivité de la réponse au message acoustique (phénomènes d'optimisation). Ces mécanismes d'optimisation spatio-temporelle sont basés sur deux systèmes : le système classique vertical avec des circuits de rétroactions et en tout cas d'efférences des systèmes neuronaux supérieurs, et un système horizontal avec interaction entre des éléments neuronaux en position voisins, ce qui permet d'expliquer la présence d'une période de latence tellement bref qu'il ne peut être sous le contrôle efférent. En réalité cette division a une valeur plus de classement qu'elle n'existe en réalité. En effet tout phénomène acoustique complexe est soumis à une élaboration très compliquée avec participation de tous les circuits soit longs que brefs et avec autointégration du message à tous les niveaux de la voie acoustique.

Il est évident en ce qui concerne les phénomènes que nous avons observés, à cause de l'enregistrement du potentiel microphonique cochléaire qu'il s'agit d'un niveau tout à fait périphérique et qu'il y a donc une prévalence des phénomènes d'autocorrélation entre éléments neuronaux voisins.

Toutefois on ne peut nier la contribution efférente des systèmes neuronaux supérieurs. En conséquence dans l'observation de ces phénomènes électrophysiologiques, on assiste seulement à une partie périphérique du phénomène d'optimisation, c'est à dire de ce mécanisme par lequel un message dans le processus de transmission intégrée est modifié de telle manière qu'il arrive aux centres perceptifs dans la forme la plus simple et la plus efficace c'est à dire plus économique au point de vue de l'engagement des structures nerveuses.

Nous désirons souligner comme conclusion que nos données et nos considérations précédentes à propos des modifications du potentiel microphonique cochléaire déterminées par des battements impurs nous portent à une étude de la transmission du message acoustique vue selon le schéma ci-dessous.

SUMMARY

Sculling complex acoustical stimuli (impure beats) to the cat's ear we have seen characteristic modifications of the CMP. It is a transformation of the

oscillateur on enregistrait en même temps le stimulus et on a photographié en même temps les deux phénomènes. Le stimulus était représenté par des battements mono-auriculaires sur la bande de 500 Hz et d'intensité base de 40 db. La différence de fréquence entre les deux tons formant le battement variait du 5% au 10%.

Notamment les battements sont classifiés en purs et impurs et les deux tons qui forment le phénomène sont différents non seulement en ce qui concerne la fréquence mais aussi leur intensité. Les battements sont considérés purs lorsque la modulation d'amplitude comprise dans la sinusoïde d'enveloppe varie d'un maximum d'intensité jusqu'à zéro. Pour avoir des battements physiquement purs il faut que les deux tons qui entrent en battement soient exactement de la même intensité. Dans le cas contraire si il y a une différence d'intensité entre les deux tons on aura des battements impurs caractérisés par le fait que la sinusoïde d'enveloppe varie d'un maximum à un minimum mais sans arriver jamais au zéro d'amplitude. Selon la valeur de la différence d'intensité des deux tons déterminants le battement nous aurons des battements impurs de degré différent d'impureté.

Au cours de notre expérience nous avons pu observer un phénomène constant et qui peut être classifié en trois types de résultats expérimentaux. En envoyant à une seule oreille du chat un battement impur de degré moindre le potentiel microphonique cochléaire nous permettait d'enregistrer après une période de latence très bref un battement pur. Si au contraire on envoyait un battement impur de degré moyen on observait à niveau du potentiel microphonique cochléaire et toujours après une période de latence bref un battement impur d'impureté analogue à celle du stimulus.

En envoyant enfin un battement impur de degré élevé on obtenait à niveau du potentiel microphonique cochléaire un battement impur de degré encore supérieur à celui du stimulus.

L'interprétation de ces données est sans doute difficile et nécessite d'expériences ultérieures et d'études plus profondes. Toutefois en voie préliminaire nous croyons possible souligner quelques considérations qui à notre avis peuvent représenter un schéma pour les recherches ultérieures sur ce problème.

Déjà à partir de 1954 Wewer et Lawrence ont donné une grande importance au phénomène de la distorsion d'amplitude ou distorsion harmonique qui se vérifie dans la réponse du potentiel microphonique cochléaire. Des observations analogues ont été faites par plusieurs AA qui se sont occupés de cet argument (P. A. Yantis, J. Tondorf, D. Wolsk, P. Schmidt, I. Tasaki, H. Davis, J. Legoux) pour son importance théorique. Les interprétations du phénomène sont de deux types: une interprétation mécanique qui rapporte la distorsion harmonique aux mouvements de la membrane basilaire ou de l'endolymphe et une interprétation de transduction qui voit l'origine de la distorsion harmonique dans la non linéarité du

ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES DE SYNOSTOSE DES OSSELETS DANS LATTIQUE

H. V. SCHULTHEISS

Zürich Suisse

La localisation d'une fistule ossiculaire quelques fois ne se laisse appeler qu'à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Nous décrivons quatre cas de synostoses épitympanales avec tympan intact chez lesquels des fragments ossiculaires ont été prélevés pendant l'opération. L'examen histologique de ces fragments n'a pas montré d'altérations spécifiques, et nous pensons que dans la plupart des cas il s'agit de séquelles inflammatoires.

Le diagnostic d'otosclérose se fait devant une surdité à évolution typique, un tympan normal et des résultats fonctionnels caractéristiques à l'examen audiolinguistique. Ces critères cliniques ne suffisent cependant pas pour affirmer la présence d'une ankylose de l'étrier et l'on est parfois obligé de réviser son diagnostic en cours d'opération et de modifier l'intervention prévue.

À l'origine de ces soi-disant pseudo-otoscléroses on trouve des interruptions de la chaîne des osselets, des altérations ossiculaires, des adhérences conjonctives et des synostoses entre les osselets et les parois osseuses qui les entourent.

L'étiologie de ces altérations n'est pas toujours évidente. Des lésions otospongieuses peuvent se combiner avec des résidus cicatriciels dans l'oreille moyenne et sur le tympan (Cawthorne, Dietzel, Larsson, Vager). On rencontre aussi des cicatrices et des synostoses derrière un tympan normal. Enfin l'anamnèse est souvent compliquée par des observations subjectives du malade.

Nous avons pu récemment observer chez quatre malades des synostoses épitympanales avec tympan normal dont nous allons essayer de définir la nature (v. Schultheiss).

a) Dans l'otosclérose la transmission sonore est gênée au niveau de la platine de l'étrier. Cullford mentionne seize cas de synostoses épitympanales parmi ses malades opérés pour otosclérose dont treize avec une ankylose de la platine en plus. L'auteur ne s'exprime pas quant à l'étiologie

Nous remercions M. le Prof. Riedi d'avoir aimablement mis à notre disposition la collection histologique de l'ORL de Zurich.

Impure beat either into a pure one or into a more impure one following the degree of impurity of the stimulus. We think that this phenomenon is a process of optimization realized by the peripheral and central activities of the acoustical system.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Reizung des Katzenohres durch komplexe akustischer Reize (unreine Schwebungen) kann man charakteristische Änderungen des CMP beobachten. Es handelt sich um Umwandlung der unreinen Schwebung in eine reine oder in eine noch unreinere Schwebung je nach Unreinheit des Reizes. Die Verfasser sind der Meinung dass dieser Zustand auf einen Optimierungsprozess zurückzuführen ist welcher durch die periphere und die zentrale Aktivität des akustischen Systems verursacht wird.

*Clinica O.R.L. Università di Torino
Via Genova 3 Torino II*

DISCUSSION

J. J. Graen D'abord je veux féliciter Mr Brunetti pour sa conférence. Je ne veux que demander deux renseignements: 1) Quelle était exactement la localisation de l'électrode? Du placement de l'électrode dépend la purification du signal. 2) Quelle est la relation entre les projections sur les battements que le Prof Brunetti nous a présentés et les phénomènes binauraux, dont il a parlé?

F. Brunetti (Réponse) En réponse aux questions posées par Mr Graen l'auteur spécifie que l'électrode a été placée dans le tour basal de la cochlée et que la stimulation a été monoauriculaire.

ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES DE SYNOSTOSE DES OSSELETS DANS L'ATTIQUE

G. V. SCHULTHEISS
Zürich Suisse

La localisation d'un fistule osseulaire quelques fois ne se laisse spécifier qu'à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Nous décrivons quatre cas de synostoses épitympanales avec tympan intact, chez lesquelles des fragments osseulaires ont été prélevés pendant l'opération. L'examen histologique de ces fragments n'a pas montré d'altérations spécifiques, et nous pensons que dans la plupart des cas il s'agit de séquelles inflammatoires.

Le diagnostic d'otosclérose se fait devant une surdité à évolution typique, un tympan normal et des résultats fonctionnels caractéristiques à l'examen audiolinguistique. Ces critères cliniques ne suffisent cependant pas pour affirmer la présence d'une ankylose de l'étrier et l'on est parfois obligé d'élucider son diagnostic en cours d'opération et de modifier l'intervention prévue.

À l'origine de ces soi-disant pseudo-otoscléroses on trouve des interruptions de la chaîne des osselets, des altérations osseulaires, des adhérences conjonctives et des synostoses entre les osselets et les parois osseuses qui les entourent.

L'étiologie de ces altérations n'est pas toujours évidente. Des lésions otomoyennes peuvent se combiner avec des résidus électrolytiques dans l'oreille moyenne et sur le tympan (Cawthorne, Diezel, Larson, Nager). On rencontre aussi des électrolytes et des synostoses derrière un tympan normal. Enfin l'amyotrophie est souvent compliquée par des observations subjectives du malade.

Nous avons pu récemment observer chez quatre malades des synostoses épitympanales avec tympan normal, dont nous allons essayer de définir la nature (v. Schultheiss).

a) Dans l'otosclérose la transmission sonore est gênée au niveau de la platine de l'étrier. Gullford mentionne seize cas de synostoses épitympanales parmi ses malades opérés pour otosclérose dont treize avec une ankylose de la platine en plus. L'auteur ne s'exprime pas quant à l'étiologie.

Nous remercions ici le Prof. Ruedi d'avoir aimablement mis à notre disposition la collection histologique de la Clinique ORL de Zurich.



FIG. 1 Z E d Fixation osseuse épitympanale du marteau. Fragment de l'étrier sans lésions spécifiques.

et la fréquence de ce type d'ossification. S'il s'agissait de modifications otosclérotiques elles devraient provenir de la capsule labyrinthique ou de la chaîne ossiculaire. Nylén n'a pas décrit de foyer d'otosclérose dans la région épitympanale du labyrinthe et nous n'en avons pas non plus trouvé dans les préparations histologiques de nos rochers. Nager et Corvill en avaient vu dans le marteau et l'enclume, mais la nature de ces foyers a été mise en doute (Altmann). Quoiqu'il en soit ces foyers ossiculaires ne dépassaient pas l'articulation incudo-malléolaire. Sercey en examinant 1200 crânes macérés a constaté dans un cas une fixation bilatérale de la tête du marteau par synostose associée à des modifications anatomiques aux abords de la fenêtre ronde et de la fenêtre ovale. Il décrit « des ostéophytes sur le promontoire qui ont transformé la niche de la fenêtre ronde en une fente étroite » et plus loin « même la tête du marteau est bosselée et le marteau est fixé à la partie supérieure et latérale de l'attique ». Cette description ne permet pourtant pas de poser avec certitude le diagnostic d'otosclérose. Il pourrait ici s'agir de modifications endémiques ou inflammatoires. Ainsi nous n'avons pas jusqu'à aujourd'hui la preuve que des synostoses d'origine otosclérotique se produisent dans l'épitympan et puissent gêner la transmission sonore.

L'un de nos malades avait été opéré avec succès il y a quelques années d'une ankylose de l'étrier à gauche. D'après le rapport opératoire il s'agissait d'une otosclérose. À droite nous n'avons par contre pas trouvé de foyers otosclérotiques au niveau de la platine de l'étrier mais une synostose



Fig. 2. L. A. 6 Fixation osseuse épitympanale d marteau Fragment de l'étrier déformé et branche trochlaïque.

épitympanale dont la cure opératoire fut suivie d'un bon résultat fonctionnel (Fig. 1)

b) Le *goutte endémique* n'a plus aujourd'hui de rôle étiologique dans la surdité. Les zones endémiques sont devenues rares (Himalaya, syndrome de Pendred). Nager a décrit chez les gouteux endémiques des ankyloses épitympanales dont le rôle fonctionnel était pratiquement négligeable et masqué par des altérations dégénératives de l'oreille interne plus importantes.

c) Ombredanne attire l'attention sur les *malformations mineures* de l'oreille moyenne qui sont souvent associées à des stigmates dégénératifs dans la région de la tête. Escher sur la base d'arbres généalogiques a suggéré une certaine association entre otosclérose et malformations. Les malformations mineures du marteau sont plus rares que celles de l'étrier (Anson et collab.). Ombredanne a cependant observé une synostose épitympanale de la 1^{re} du marteau dont l'étiologie inflammatoire n'est pas exclue. De même Sooy a trouvé chez un garçon de 12 ans un blocage total des osselets dans un attique étroit, l'étrier étant seul altéré. Du point de vue embryogénétique une fixation antérieure du marteau pourrait s'expliquer car c'est à ce niveau que le cartilage doit se résorber pour faire place au ligament.

Chez le deuxième de nos malades atteints de synostoses épitympanales, nous avons trouvé un étrier déformé en partie fibreux, avec une seule



FIG. 1 Z. E. 6 Fixation osseuse épitympanale du marteau. Fragment de l'étrier sans altérations spécifiques.

et la fréquence de ce type d'ossification. S'il s'agissait de modifications otosclérotiques, elles devraient provenir de la capsule labyrinthique ou de la chaîne ossiculaire. Nylén n'a pas décrit de foyer d'otosclérose dans la région épitympanale du labyrinthe et nous n'en avons pas non plus trouvé dans les préparations histologiques de nos rochers. Nager et Corvelli en avaient vu dans le marteau et l'enclume, mais la nature de ces foyers a été mise en doute (Allmann). Quoiqu'il en soit ces foyers ossiculaires ne dépassaient pas l'articulation incudo-malléolaire. Sercey en examinant 1200 crânes macérés a constaté dans un cas une fixation bilatérale de la tête du marteau par synostose associée à des modifications anatomiques aux abords de la fenêtre ronde et de la fenêtre ovale. Il décrit « des ostéophytes sur le promontoire qui ont transformé la niche de la fenêtre ronde en une fente étroite » et plus loin « même la tête du marteau est bosselée et le marteau est fixé à la partie supérieure et latérale de l'attique ». Cette description ne permet pourtant pas de poser avec certitude le diagnostic d'otosclérose. Il pourrait ici s'agir de modifications endémiques ou inflammatoires. Ainsi nous n'avons pas jusqu'à aujourd'hui la preuve que des synostoses d'origine otosclérotique se produisent dans l'épitympan et puissent gêner la transmission sonore.

L'un de nos malades avait été opéré avec succès il y a quelques années d'une ankylose de l'étrier à gauche. D'après le rapport opératoire il s'agissait d'une otosclérose. À droite nous n'avons par contre pas trouvé de foyers otosclérotiques au niveau de la platine de l'étrier mais une synostose

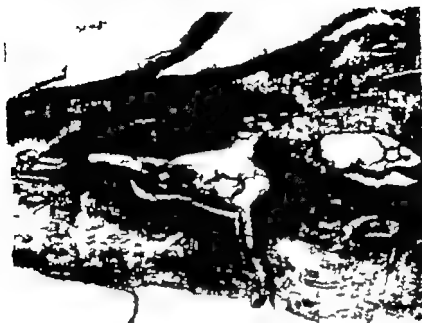


Fig. 4 W. L. & Fl. atles osseuse épitympanale d' marteau. Coupe de l'encel me



Fig. 5 Ca. L. & Section verticale d' rocher gauche Otite chronique (tuberculeuse Syn-
ostose l' l' marteau épitympanale ent l'encel me et le marteau du l'encel)



FIG. 3 V. L. 9 Fixation osseuse épitympanale du marteau. Fragment de la tête du marteau au niveau de la synostose épitympanale.

branche atrophique et une platine fixée sans foyer otosclérotique (Fig. 2). Interpréter ce cas comme malformation nous semble justifié vu l'association à d'autres stigmates dégénératifs et à une pneumatisation symétrique bien développée.

d) *Séquelles inflammatoires*. La distinction entre ces synostoses et une tympanosclérose est facile à faire macroscopiquement. À l'examen histologique dans un cas nous avons trouvé une construction osseuse régulière solide ne permettant pas de délimiter l'osselet synostosé de la couche périostale labyrinthique (Figs. 3-4). Selon Lindsay cette couche périostale avec ses espaces aériens et vasculaires naturels serait très sujette à des remaniements d'origine inflammatoire. Parmi les coupes de rochers que nous avons examinées nous n'avons trouvé qu'un seul cas de synostose épitympanale dont l'origine inflammatoire était évidente. Il s'agissait d'une tuberculose de l'oreille moyenne avec fixation de l'enclume dans la région du facial. Cette synostose est constituée par un os solide semblable à celui des fragments que nous avons montrés avec des séquelles de remaniements inflammatoires (Fig. 5).

Muller aussi décrit des ossifications épitympanales associées à des processus inflammatoires chroniques non spécifiques. À l'opposé de ce que l'on trouve dans la tympanosclérose ces néoformations osseuses ne se laissent pas bien délimiter des structures normales du labyrinthe. Pour Lindsay des processus inflammatoires peuvent activer l'otosclérose. Ainsi l'inter

- O. HROSEN, F. 1963 In Pa 1 on Footplate, Pathology Techniques and Prognosis Arch Otolaryng (Chir) 78, 320
- LARSEN, A. 1960 Otolosclerosis Act Otolaryng (Stockh.) 8 pp. 153
- LINDA, J. R. 1950 Influence of systemic and local factors on the development of otosclerosis, Arch. Otolaryng (Chir) 52 368.
- MILLER, E. 1966 Narben- und Defektbildung im Mittelohr und begleitende chronische Entzündungen. In Berendes, J. Link, A., Zöllner F. Hals, Nasen, Ohr heilkunde p 1111 Stuttgart
- NAMEN, P. R., 1970 Weitere Beiträge zur Anatomie der endemischen Hörstörung. Z. Ohrenh. u. H., 80 103
- 1972 Zur Klinik und pathologischen Anatomie der Otosklerose Act Otolaryng (Stockh.) 27 312.
- 1941 Über Veränderungen der Gehörknöchelchen bei Otosklerose Schw. Med. Wochschr 71 137
- NEEL, B. 1949 Histopathological investigations of the localization, number, activity and extent of otosclerotic foci. Uppsal. Läkarförsamlingens Förhandlingar 59 1
- OMBRÉDANNE, M. 1939 Les surdités congénitales par malformations ossiculaires. Ann. Otol. 8 423.
- SCHULTESS, U. v. 1966 Rappels et problèmes bei gehörverbessernden Operationen. Pract. Otolaryng (Basel) (en presse)
- SCHULTESS, A. 1961 Anatomie macroscopique de l'otosclérose II pp. 1, 1^{er} Congr. int. Otolaryngol-Laryng. Paris Progr. Otolaryngol-Laryng 8 34 Karger Basel/New York
- SOOF, F. A. 1960 The management of middle ear lesions including otosclerosis, Trans. Am. Otol. Soc. 48 137

Tiefenbach 11 Z. rhin. Laryng.

DISCUSSION

M. Ombredanne. Mr Schulthess ayant aimablement fait allusion dans son intéressante communication à nos multiples travaux sur les malformations congénitales de l'oreille moyenne, je me permets les quelques remarques suivantes.

1 Les lésions ossiculaires épitympaniques sont, en effet, parfois consécutives à des inflammations de l'oreille moyenne mais dans ce cas on trouve à l'interieur ou d'autres sequelles macroscopiques d'otite et otite chronique, des adhérences plus ou moins diffuses dans le cas se coexistant avec la synostose incudomalleaire. Mais ce sont des cas très rares.

2 Beaucoup plus souvent, il s'agit d'un processus d'otopathie congénitale, ou aucun rapport avec l'otopneumose comme l'histologie permet de le constater. Ces otopathies entraînent une synostose incudomalleaire. Je les ai décrites sous l'étiquette de mes très nombreuses observations par grande aplasie de l'oreille avec imperforation du conduit et atrophie de la chaîne des osselets (plus de 500 interventions) mais la chaîne ossiculaire est en général tout à fait normale.

3 Dans les plus communes c'est à-dire dans les surdités congénitales liées à des malformations exclusivement limitées aux osselets et à la chaîne alors que l'oreille externe, le conduit et le tympan existent normalement, j'ai également découvert de ces lésions épitympaniques. Mais dans ces syndromes d'amblyose de la chaîne ossiculaire la synostose incudomalleaire n'existe jamais seule elle coïncide à d'autres lésions osseuses.

rélation des phénomènes pathogéniques d'une ankylose épitympanale nous semble être très complexe

L'existence de séquelles inflammatoires derrière un tympan intact n'est du reste pas extraordinaire si l'on pense aux cholestéatomes de l'attique ou de la région méso-tympanale sans cicatrices sur le tympan. Ainsi seuls l'inhibition de la pneumatisation sur les radiographies et la fixation du manche du marteau à la palpation permettraient d'envisager le diagnostic avant l'opération. Il est probable qu'une certaine chronicité du processus inflammatoire est nécessaire pour que les ossifications apparaissent. On peut ainsi supposer que la durée et le genre des traitements antibiotiques lors d'une infection juvénile de l'oreille moyenne et les interventions faites pour l'amélioration de la ventilation tubaire jouent un rôle décisif dans leur pathogénèse. Sans doute la constitution et la formation de l'espace épitympanal qui sont très variables prédisposent à des fixations pathologiques. Plus les parois de l'épitympan et les osselets sont proches les uns des autres plus facile sera la formation de synostoses. Des phénomènes de friction (Altman) à notre avis ne suffisent pas à expliquer leur développement.

La signification de ces altérations massives dont l'origine inflammatoire est probable derrière un tympan normal ne doit pas être sousestimée et même leur association à des fixations de la platine de l'étrier ne permet pas de tirer des conclusions pathogénétiques précoces.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der chirurgischen Behandlung der Schwerhörigkeit begegnet man nicht selten epitympanalen Synostosen der Gehörknöchelchen. Wir haben vier derartige Pseudootosklerosen beobachtet und Knochenfragmente aus dem Epitympanon bzw. der Stapesfussplatte histologisch untersucht wobei spezifische Veränderungen vermisst wurden. Synostosen im Epitympanon hinter intaktem Trommelfell sind unseres Erachtens nicht selten Entzündungspfortfolgen.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTMAN, F. 1960 Histopathology of otosclerosis. A critical review of Otosclerosis. *Int Symposium* p 18, Boston, M.
- ARON, J. HANSON, J. S. & Richman, M. F. 1960 Embryology of the middle ear ossicles and associated structure. In relation to certain anomalies observed clinically. *Trans Am. Otol. Soc.* 48: 19.
- CANTHON, E. T. 1955 Otosclerosis. *J. Laryng.* 69: 437.
- COVELL, W. P. 1910 The ossicles in otosclerosis. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 3: 263.
- DRETEL, H. 1955 Über das glühende Wachstum des Otolaryng und chronischer Mittelohrentzündung. *Arch. Ohren-Nasen- u. Kehlkopfheilk.* 173: 363.
- ESCHER, F. 1962 Otosklerose und Knochentumor der Stapes. *Klin. Prax. Otolaryng.* (Basel) 23: 94.

- GROEN, F. 1963 : In Panel on Footplate, Pathology Techniques and Prognosis Arch Otolaryng (Chic) 78 520
- LAU, A. 1960 Otoloclerosis. Act Otolaryng (Stockh.) 5 ppl 134
- LEWIS, J. R. 1930 : Influence of systemic and local factors on the development of otoclerosis. Arch Otolaryng (Chic) 32, 868.
- MILHA, E. 1948 : Narben- und Defektbildung im Mittelohr und begleitende chronische Entzündungen. J. Berendes, J. Link, A. Zöll F. Hals. Von n. Ohr heilk und 1111 III Hgart
- NISSA, V. R. 1920 : Weitere Beiträge zu Anatomie der endemischen Hörschwäche. Z. Ohrenh Nk 20 107
- 1925 : In Klinik und pathologischen Anatomie der Otoloclerose. Act Otolaryng (Stockh.) 27 242.
- 1941 : Über Veränderungen der Gehörknöchelchen bei Otoloclerose. Schw Med Woch 71 157
- NYL, U. 1949 : Histopathological investigations of the localization, number, quality and extent of otoclerosis foci. Upsal Läkareföre Föreläs 57 1
- OMBRÉDANNE, M. 1935 : Les surdités congénitales par malformations osseuses. J. Otol 76 423
- SCHLITZ, G. 1966 : Ergebnisse bei gebörverbessernden Operationen. J. Otolaryng (Basel) (en press)
- SENON, A. 1961 : Anatomie macroscopique de l'otoclerose R pp 17 Congr int. Otorhinolaryng, Paris. Prog Otorhinolaryng 3 24 Karger Basel/New York.
- SOOF, F. A. 1960 : The management of middle ear lesions simulating otoclerosis Trans Amer Otol Soc 66, 137

Tiefstr. 11 Zurich, Suisse

DISCUSSION

M. Ombredanne : Mr Schlitz ayant aimablement fait allusion dans son intéressante communication à nos multiples travaux sur les malformations congénitales de l'oreille moyenne, me permettez les quelques remarques suivantes :

1° Les fixations ossiculaires épitympaniques sont en effet, parfois consécutives à des inflammations de l'oreille moyenne mais dans ce cas on trouve à l'intercession d'utres séquelles macroscopiques d'origine étiologique des adhérences plus ou moins denses dans la caisse coexistant avec la synostose incudomalléaire. Mais ce sont des cas très rares.

2° Beaucoup plus souvent il s'agit d'un processus d'otéopathie congénitale sans aucun rapport avec l'otoclerose comme l'histologie permet de le constater. Ces otéopathies entraînent une synostose incudo-malléaire. Je les ai décrites souvent dans mes très nombreuses observations par grande plasticité de l'oreille, de l'impérfection du conduit et l'atrophie de la caisse et des osselets (plus d'800 interventions) mais la chaîne osseulaire est en général tout à fait normale.

3° Il n'y a pas de plaques mi-craie, c'est-à-dire des surdités congénitales liées à des malformations exclusivement limitées au osselet et à la caisse alors que l'oreille externe, le conduit et le tympan existent normalement, j'ai également très souvent rencontré ces fixations épitympaniques. Mais dans ces syndromes d'ankylose de la chaîne osseulaire la synostose incudomalléaire n'est jamais seule liée à d'autres lésions osseuses.

-- malformations du marteau ou de l'enclume

-- ankylose osseuse de la branche horizontale de l'enclume dans la fosse incudis

-- ankylose platinaire sans aucun foyer otospongieux

-- et enfin proliférations osseuses très variées a) tantôt fixant la chaîne ossiculaire au promotoire, b) tantôt fermant en totalité ou en partie les fenêtres ronde ou ovale

Mme Krmpotić Dans nos recherches nous avons décrit toutes les pièces intéressantes de la collection des crânes macérés de l'Institut anatomique de Zagreb que nous devons aux prof Perović et cela ne veut pas dire que nous avons considéré la fixation du marteau comme l'otosclérose. Nous avons décrit aussi comme un cas intéressant la fixation de la platine chez un embryon cela n'était évidemment non plus l'otosclérose. En ce qui concerne la fenêtre ronde elle est parfois très étroite due au bulbe de la veine jugulaire interne

G v Schultness (Réponse) Tout en me rendant compte de la grande expérience du Mr Ombrédanne je ne peux que lui opposer le fait que parmi nos quatre malades avec synostose épitympanale il n'y a qu'un cas qui présente des stigmates dégénératifs manifestes tandis que trois cas à cause d'une sclérose mastoïdienne semblent être d'origine inflammatoire

G v Schultness (Réponse) C'est le titre du travail cité du Mr Sercey et de Mme Krmpotić qui m'a séduit, d'interpréter la synostose épitympanale décrite par eux comme étant d'origine otospongieuse.

ON THE FUNCTION OF THE SPIRAL PROMINENCE

E. BORGHESEAN

Palermo Italy

From the Otolaryngological Clinic of the University of Palermo

The suppression of hematic circulation of the internal auditory artery of guinea-pig causes the necrosis of all anatomic formations of the cochlear duct with the exception of the organ of Corti of the vestibular segment. The author confirms his hypothesis about the origin of the cochlear endolymph and thinks that the prominence provides the regulation of the organ of Corti.

The permanent obstruction of the internal auditory artery causes anemia and consequent necrosis of the labyrinthine structures (Kimura & Perlman, 1958). In the organ of Corti the temporary obstruction of the same artery provokes alteration, reversible or not according to the extent in time of the obstruction (Perlman, Kimura & Fernández, 1959). The hair cells are particularly sensitive also from a functional point of view to lack of oxygen (Fernández, 1955). In these experiments the histo-pathological and functional valuation of the organ of Corti is considered according to the anatomic-pathological and functional conditions of the stria vascularis, since the latter is considered as the only cochlear anatomic structure nourishing it. In my opinion the functional co-operation of the spiral prominence ought to be taken into consideration whenever the cochlear humoral system is implied, being constituted of secreting organs: the *villi*. The functional interpretation of these anatomic formations has led me to regard the cochlear endolymph as originating from an apparatus constituted by the stria vascularis, secreting the cristalloids of the endolymph by the *villi* of the prominence secreting the plasma of the cochlear endolymph by the spiral canalicular system, which lets the plasma be transferred by means of the epithelial cells into the interstitial spaces of the spiral ligament and towards the cell of the spiral sulcus to reach the cochlear duct. The endolymph produced by this structural complex is supposed to be absorbed in the limbus, after nourishing the organ of Corti. In other words it runs radially according to the segmentary structure of the cochlear duct.

The demonstration of the above mentioned modality about the origin and the direction of the circulation of the cochlear endolymph is a hard task but the results of today's researches sustain the hypothesis I have recently resumed.

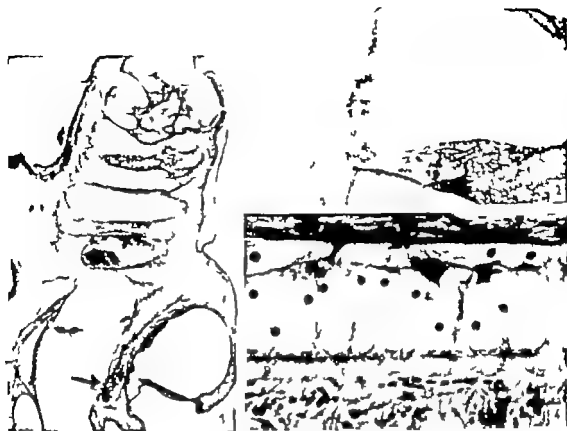


FIG. 1. Cochlear duct of guinea pig 18 days after the cutting of the internal auditory artery. Anemic and necrosis of the apical turn, albuminoid degeneration of the vestibular segment (arrow).

FIG. 2. Apical segment. Spiral ligament and limbus are anemic; stria, prominence and organ of Corti are necrotic.

FIG. 3. Vestibular segment. Stria destroyed; the spiral ligament on this level is anemic and sclerotic, while on the level with the spiral ulcer it looks almost normal and contains few vessels. Prominence (arrow) constituted of a mass of hydropic cells mingled with necrotic fibrils. Organ of Corti in phase of albuminoid degeneration and tumorlike tectorial membrane. Hypertension of the cochlear duct abnormal content of protein in the endolymph. Limbus necrotic.

FIG. 4. Epithelial cells of the spiral ulcer almost normal; many vessels in the spiral crest.

FIG. 5. In an oblique section the prominence appears as an irregular mass of connective fibrils mingled with glomulose cells whose protoplasm is rich in microacules. Among these cells run few capillaries, none of them in a spiral way (arrow).

FIG. 6. Organ of Corti in an oblique section. Tectorial membrane and utricular cell absent; some of the cells are traceable (arrow).

FIG. 7. Organ of Corti in an oblique section. An outer hair cell and cell of Deiters in way from the organ of Corti; both of them are traumatized; ulcer and loss of fibrils of Deiters cell almost normal.

FIG. 8. Prominence (arrow 1) constituted of hydropic cells mingled with connective fibrils, associated with a duct of the canaliculus system (out of focus, arrow 2).

FIG. 9. Normal guinea pig. Connective tissue prominence, canaliculus system and cells of the outer spiral nucleus.

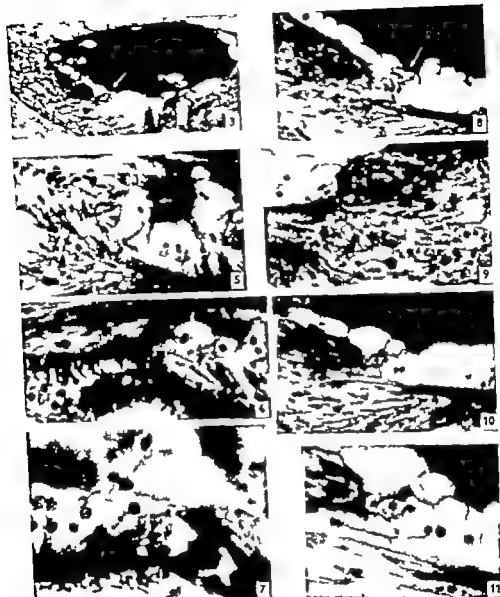


FIG. 10. The same region of the preceding figure in guinea-pig operated. The relation between the canalicular system and the cells of the outer sulcus are more evident.

FIG. 11. The protoplasm of the epithelial cell constituting the canalicular system contingents into that of the cells of the outer sulcus giving origin to the so-called root cells, but it is morphological aspect of function.

In the labyrinth of a guinea-pig sacrificed 18 days after cutting the internal auditory artery I have found anemia and necrosis of all the cochlear and vestibular anatomic formations, excepting the endolymphatic duct and the vestibular segment of the cochlear duct. The latter is seen



Fig. 1 Cochlear duct of guinea pig 18 day after the cutting of the internal auditory artery. Anemia and necrosis of the spiral turn; albuminoid degeneration of the vestibular segment (arrow).

Fig. 2 Apical segment. Spiral ligament and limbus are anemic. Prominence and organ of Corti are necrotic.

Fig. 3 Vestibular segment. Stria destroyed. The spiral ligament on this level is anemic and sclerotic. While on the level with the spiral ulcer it looks almost normal and contains few vessels. Prominence (arrow) constituted of a mass of hydropic cells mingled with connective fibrils. Organ of Corti in phase of albuminoid degeneration and traumatized tectorial membrane absent. Hypertension of the cochlear duct almost normal. Onset of protein in the endolymph. Limbus necrotic.

Fig. 4 Epithelial lining of the outer spiral ulcer almost normal. Many vessels run in the spiral crest.

Fig. 5 In oblique section the prominence appears as an irregular mass of connective fibrils mingled with luminous cells whose protoplasm is rich in microvilli. Among these cells run few capillaries, none of them in spiral wall (arrow).

Fig. 6 Organ of Corti in an oblique section. Tectorial membrane and stereocilia cells absent. Some inner ones are traceable (arrow).

Fig. 7 Organ of Corti in an oblique section. Anterior half of cell of Deiters torn away from the organ of Corti; both of them are traumatized. Nucleus and tonofibrils of Deiters cell almost normal.

Fig. 8 Prominence (arrow 1) constituted of hydropic cells mingled with connective fibrils, connected with a duct of the canalicula stem (out of focus, arrow 2).

Fig. 9 Normal guinea pig. Connection among prominence, canaliculi, and cells of the outer spiral sulcus.

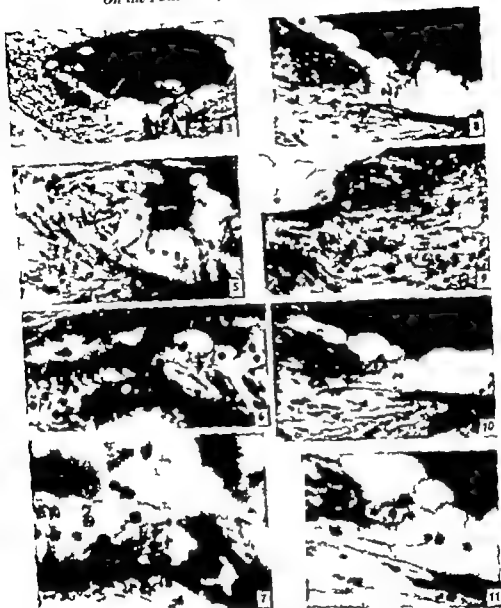


Fig. 10 The same region of the preceding figure 1 guinea-pig operated. The relation between the canalicular system and the cells of the spiral sulcus are more evident.

Fig. 11 The protoplasm of the epithelial cell constituting the canalicular system contrasts with that of the cells of the outer sulcus giving origin to the so-called root cells, but it is morphologically aspect of it action.

In the labyrinth of a guinea pig sacrificed 18 days after cutting the internal auditory artery I have found anemia and necrosis of all the cochlear and vestibular anatomic formations excepting the endolymphatic duct and the vestibular segment of the cochlear duct. The latter is acc

tioned because of its shape and direction on two planes oblique and transversal

From the histological investigations I have been carrying out the suppression of the hematic circulation of the internal auditory artery in the guinea pig has not caused the anemia and the consequent necrosis of all the cochlear duct as usually happens, because its vestibular tract is provided with a supplementary vasa! net independent from the internal auditory artery since it originates from the bony vessels. On a level with the round window and with the cochlear fossa of the vestibulum a few vessels reach the spiral ligament the prominence and the canalicular system but not the stria vascularis, which remains anemic even in the vestibular segment. It can therefore be explained why in this segment the stria is destroyed while the prominence is in phase of albuminoid degeneration. The comparison between the apical and the vestibular segments of the cochlear duct on examination shows that the generalized anemia of the spiral ligament regularly causes the necrosis of all the cochlear structures and there is evidence to suggest that the necrosis of the stria vascularis alone does not provoke the necrosis of the organ of Corti. These points indicate that the organ of Corti has been alimented even if insufficiently and kept alive by another structure for many days. The existing protoplasmatic continuity between the epithelial cells of the spiral canalicular system and those of the outer spiral sulcus is in my opinion the morphological aspect of a function and suggests that some plasma might be transferred, in this manner to the cochlear duct. Very likely what we see here is an adaptation due to alterations of the prominence and of the spiral canalicular system so that their normal functional modality may be somewhat different. This eventuality however does not deny that these structures may be normally implied in a particular way in the alimentation of the organ of Corti.

The cells of the spiral sulcus are not root-cell but regular ones, changing in shape that establish intercourse of protoplasmatic continuity owing to a functional necessity.

All that in my opinion supports the hypothesis I have resumed and besides, induces me to reaffirm that the secretum of the spiral prominence nourishes the vegetative life of the organ of Corti while the secretum of the stria chiefly provides the sensory processes taking place in the hair cells.

Perhaps the hypertension of the cochlear duct was caused by the falling reabsorption of the endolymph in the limbus since it is necrotic.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Thrombose der Arteria auditiva interna bei einem Meerschweinchen verursacht eine rasche Nekrose aller cochlearen Strukturen mit Ausnahme der

Prominentia spiralis, des *Salicis spiralis externus* und des Cortischen Organes des vestibulären T. Hs. Hieraus zieht der Verfasser den Schluss, dass die *Prominentia spiralis* die vegetativen Vorgänge des Cortischen Organes ernährt, während die *Stria vascularis* die Sinnesvorgänge der Haarzellen ernährt.

REFERENCES

- BORGHESEN, E., 1937. Modality of the cochlear internal circulation. *Laryngoscope* 47 1246.
 — 1945. *Constit. Hom., rapports et formation d. système canaliculaire spiral*. R. S. *Laryng* (Bord.) 47 433.
 FERRÁNDEZ, C., 1935. The effect of the oxygen lack on cochlear potentials. *Ann. Otol* 44 1193.
 KIMURA, K. and FERRMAN, H. B., 1938. Arterial distribution of the labyrinth. *A. M. Otol* 47 4.
 FERRMAN, H. B., KIMURA, K., and FERRÁNDEZ, C., 1939. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope* 49 491.

*Otolaryngological Clinic
 1, Università / Palermo
 Palermo, Italy*

DISCUSSION

H. K. Kristensen: I would like to thank Mr. Borghesen for his interesting lecture because it touches an important and old question, namely if the internal ear has more than one arterial blood supply. This is definitely suggested by Mr. Borghesen's findings, and I would like to ask his opinion about the arterial blood supply. This, so much more as a Spanish microsurgeon in 1933 suggested cutting the blood supply as treatment of Menière's disease, curing the vertigo and preserving the hearing due to dual blood supply.

I have looked for it in our temporal bone collection but without success so far.

M. Borghesen (Réponse): À Mr. Kristensen: Je n'ai pas pris en particulière considération la distribution vasculaire de la cochlée. Mais chez le cobaye étalé j'ai vu que les vaisseaux qui proviennent de la fenêtre ronde forment une irrigation supplémentaire au niveau de l'aillon spiral externe. Cette irrigation a pu servir à constater que l'organe de Corti peut vivre même si la stria vasculaire est nécrosée. Cela fait penser que l'organe de Corti est nourri aussi par la *prominentia spiralis*.

CEREBELLIFUGAL FIBRES TO THE COCHLEAR NUCLEI AND SUPERIOR OLIVARY COMPLEX

G. ROSSI, G. CORTESINA and M. G. RONCCHI
Torino, Italy

*From the Department of Histology and Embryology (Head Prof. C. Filogamo)
and the Ear, Nose and Throat Department (Head Prof. F. Brunetti)
University of Torino*

In two groups of experiments in guinea pigs (cerebellectomy, mono-lateral cut of the cerebellar peduncles) the Nauta-Gygax stain as modified by Rasmussen and McCrane showed the existence of fibres connecting the cerebellum to the cochlear nuclei, the retro-olivary nucleus and the pre-olivary nuclei.

Sherrington's opinion (1900) that the cerebellum was the "headganglion of the proprioceptive system" was for many years the most authoritative interpretation of the functional significance of this organ. Then, between 1939 and 1944, the electrophysiological researches of Dow (1939), Dow & Anderson (1942), Adrian (1943) and Snider & Stowell (1942a, 1942b, 1944a, 1944b) proved that the electrical activity of the cerebellar cortex could also be activated by exteroceptive and sensory stimuli too.

Studies by Snider & Stowell (1944b) later confirmed by other authors (Bremer & Bonnet, 1951; Whitlock, 1952; Guselnikov & Ivanova, 1958; Buser & Franchet, 1960; Levy, Loewer & Koella, 1961) showed that in chloralose-treated cats, electrical potentials can be obtained from the cerebellar cortex of the lobulus simplex and tuber vermis with latency between 8 and 14 msec. on acoustic click stimulation. The phenomenon was also observed in decerebrated cats but disappeared by removal of the colliculi posteriores.

Thus, these studies show that acoustic stimuli are able to reach the cerebellar cortex (Radlga & Pupilli, 1961).

On reviewing the literature, however, we found some data which would seem to justify the hypothesis that in its turn the cerebellum interferes with the acoustic input.

As long ago as 1863-64, Renzi observed alterations in the reactions to acoustic stimuli after cerebellar lesion in the guinea pig. As a result of this, he described the cerebellum among other things as a "centre for the innervazione centrifuga del sensi".

Many years later, Rademaker (1931) and Chambers & Sprague (1955)

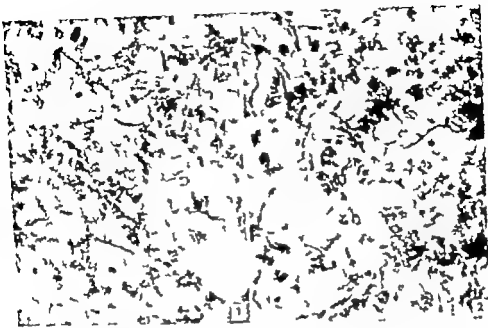


FIG. 1 (Kasta-Gigas, modified by Rasmussen & McCrane; $\times 400$) Ventral cochlear nuclei. Axonal and preterminal degeneration after cerebellectomy.

FIG. 2 (Kasta-Gigas, modified by Rasmussen & McCrane; $\times 400$) Dorsal cochlear nuclei. Axonal and preterminal degeneration after cerebellectomy. In this nucleus the degenerative phenomena are less marked than those observed in the ventral cochlear nuclei.

observed, in dogs and cats respectively that when certain areas of the cerebellar cortex were damaged both sensory attention and some conditioned responses to acoustic stimuli were altered.

More recently Misrahy, Sprudley, Beran & Garwood (1961) observed that the action potential of the eighth nerve at the cochlear window of the cat sometimes prevents amplitude alterations due to cooling or stimulation of the cerebellar audio-visual area identified by Sulder & Stowell (1944b).

At this point we began to wonder whether the anatomical data available justify the hypothesis that the second neuron of the acoustic way may be submitted to a cerebellar control action similar to that observed by Hagbarth & Herr (1954) for the second neuron of the sensory ways. These authors observed that the transsynaptic response of the ventral column of the spinal cord to single-shock stimulation of the contralateral dorsal root (L) was blocked by stimulation of the ventral part of the "anterior vermis".

The literature on the efferent connections of the cerebellum with the nuclei of the cranial nerves reports univocal data only for the nuclei of the vestibular branch of the eighth nerve (Ramon y Cajal 1909-11, Bec-

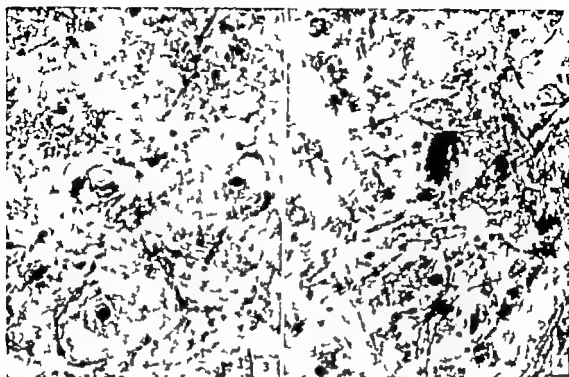


FIG. 3 (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane $\times 1200$) Retro-olivary nucleus. Axonal and preterminal degeneration in the retro-olivary nucleus homolateral to the cut of the cerebellar peduncles.

FIG. 4 (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane $\times 800$) Medial pre-olivary nucleus. Axonal and preterminal degeneration in the medial pre-olivary nucleus homolateral to the cut of the cerebellar peduncles.

carl 1943 Jansen & Brodal 1954 Dow & Moruzzi 1958 Bairati 1959 Crosby Humphrey & Laner 1962)

Since we do not think the existence of cerebellifugal fibres going to the cochlear nuclei has ever been reported we made a study of this question.

In 20 guinea pigs (*Cavia cobaya*) weighing between 400 and 700 g we carried out posterior craniotomy and then completely removed the cerebellum by aspiration.

In another group of 20 guinea pigs we carried out posterolateral craniotomy and then cut the right cerebellar peduncles.

The animals which survived respectively 9 of the 1st group and 10 of the 2nd were sacrificed on the 7th day after the operation. The oblongata was cut in serial sections and the technique of Nauta-Gygax (1954) as modified by Rasmussen & McCrane (1960) was then employed.

Study of the serial sections obtained from the animals of the 1st group revealed the presence of axonal and preterminal degenerative phenomena bilaterally in both the ventral cochlear nucleus and in the dorsal cochlear nucleus (Figs 1 and 2). The degenerative phenomena were much more marked in the former nucleus.

Axonal and preterminal degenerative phenomena were also observed

bilaterally in the retro-olivary nucleus, the region where the crossed olivo-cochlear bundle originates (Rasmussen, 1946) and in the pre-olivary nuclei, which give rise to the direct olivo-cochlear bundle (Rossi & Cortesina, 1963, 1965).

In the animals of the 2nd group, in which the right cerebellar peduncles were sectioned, axonal and preterminal degenerative phenomena were observed in the dorsal and ventral cochlear nuclei, in the retro-olivary nucleus (Fig 3) and in the pre-olivary nuclei (Fig 4) but only homolaterally at the side where the cerebellar peduncles were cut.

Our research thus proves that cerebellifugal fibres reach the centres of the acoustic way and the intermediate stations of the centrifugal polysynaptic system which goes from the areas of the temporo-insular cortex to the receptor among the direct and crossed olivo-cochlear bundles (Desmedt, 1962; Rasmussen, 1964).

The results obtained up to now do not enable us to exclude that these fibres cross within the cerebellum. We are doing further research to clear up this aspect of the problem and give an exact definition to the origin and course of these fibres.

RÉSUMÉ

Dans deux groupes d'expériences sur des cobayes (cérébellectomie : section monolatérale des pédoncules cérébelleux) les auteurs ont constaté à l'aide de la méthode de Nauta-Gygax modifiée par Rasmussen et McCrane, l'existence de fibres nerveuses qui relient le cervelet aux noyaux cochléaires, au noyau rétro-olivaire et aux noyaux pré-olivaires.

ZUSAMMENFASSUNG

In zwei Reihen von Versuchen an Meerschweinchen (Cerebellectomie : monolateraler Schnitt der Kleinhirnstiele) beobachteten die Verfasser anhand der von Rasmussen und von McCrane Nauta-Gygaxschen Methode das Bestehen von Fasern, welche das Kleinhirn mit den Schneckenkernen, dem hinteren Olivenkern und den vorderen Olivenkernen verbinden.

REFERENCES

- ARJAS, E. D. 1942. Afferent areas of the cerebellum connected with the limbs. *Brain*, **65**, 259.
 BEKATI, A. 1859. *Trattato di Anatomia Umana*. Torino.
 BECCARI, V. 1943. *Neurologia comparata anal. morfologica del Vertebrati, compreso l'uomo*. Firenze.
 BRIDGES, F. and BOUVER, V. 1931. Caractères généraux de la réponse du cerveau à une série d'efflux afférents. *J. Physiol.* (Paris) **33**, 862.
 DESS, P. and FRANCHET, H. 1960. Existence d'un foyer de projection sensorielle acoustique dans le lobe nuchal du cerveau chez le Chat. *Comp. Rend.*, **251**, 791.

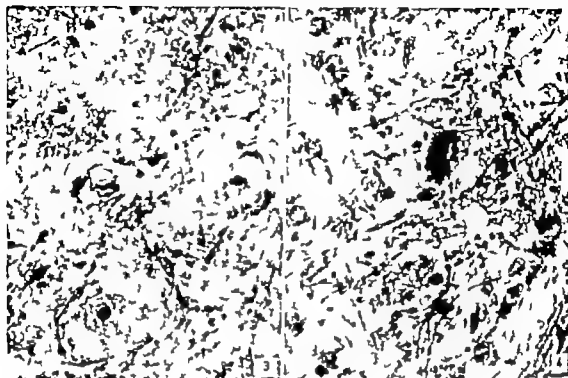


FIG. 3. (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane $\times 1200$) *Retro-olivary nucleus*. Axonal and preterminal degeneration in the retro-olivary nucleus homolateral to the cut of the cerebellar peduncles.

FIG. 4. (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane $\times 800$) *Medial pre-olivary nucleus*. Axonal and preterminal degeneration in the medial pre-olivary nucleus homolateral to the cut of the cerebellar peduncles.

cari 1943 Jansen & Brodal 1954 Dow & Moruzzi 1958 Bairaati 1959 Crosby Humphrey & Lauer 1962)

Since we do not think the existence of cerebellifugal fibres going to the cochlear nuclei has ever been reported we made a study of this question.

In 20 guinea pigs (*Cavia cobaya*) weighing between 400 and 600 g, we carried out posterior craniotomy and then completely removed the cerebellum by aspiration.

In another group of 20 guinea pigs we carried out posterolateral craniotomy and then cut the right cerebellar peduncles.

The animals which survived respectively 9 of the 1st group and 10 of the 2nd, were sacrificed on the 7th day after the operation. The oblongata was cut in serial sections and the technique of Nauta-Gygax (1954) as modified by Rasmussen & McCrane (1960) was then employed.

Study of the serial sections obtained from the animals of the 1st group revealed the presence of axonal and preterminal degenerative phenomena bilaterally in both the ventral cochlear nucleus and in the dorsal cochlear nucleus (Figs 1 and 2). The degenerative phenomena were much more marked in the former nucleus.

Axonal and preterminal degenerative phenomena were also observed

- 1944 *b* Receptor areas of the tactile, auditory and visual systems of the cerebellum. *J Neurophysiol* 7: 331.
- Warrlock, D. G. 1952 A neurohistological and neurophysiological study of afferent fiber tracts and receptive areas of the human cerebellum. *J Comp Neurol* 97: 547.

*Clinica O.R.L., 3 Via Garibaldi,
Torino, Italy*

DISCUSSION

Mr Aralan I want to congratulate M. Rossi, who has given to us a demonstration—for the first time—that the cerebellum has very probably some functional influence on an exteroceptor such as the cochlea.

Dr Rossi (Réponse) à Mr Aralan. Le problème des rapports morphologiques et fonctionnels entre le cervelet et les organes acoustiques est bien intéressant et je crois qu'il mérite beaucoup plus d'attention que celle qu'il a reçue jusqu'à ce moment.

- CHAMBERS, W. W. and SPRAGUE, J. M. 1955 Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei. *Arch Neurol Psychiat (Chic.)* 4: 653
- CROSSBY E. C. HUMPHREY T. and LAUER, E. W. 1962 *Correlative Anatomy of the Nervous System*. New York
- DEANEDY J. E., 1962 Auditory-evoked potentials from cochlea to cortex as influenced by activation of the efferent olivo-cochlear bundle. *J Acoust Soc Amer* 33: 1478
- DOW R. S. 1939 Cerebellar action potentials in response to stimulation of various afferent connections. *J Neurophysiol* 2: 543
- DOW R. S. and ANDERSON, R. 1942 Cerebellar action potentials in response to stimulation of proprioceptors and exteroceptors in the rat. *J Neurophysiol* 5: 363
- DOW R. S. and MORUZZI, G. 1958 *The Physiology and Pathology of the Cerebellum*. Minneapolis
- FADIGA, E., and PUPILLI, G. C., 1964 Teleceptive components of the cerebellar function. *Physiol Rev* 44: 432
- GUSELNIKOV V. I. and IVANOVA, V. I. 1958 Electrical reaction in the cerebellum of fishes, turtles and pigeons in response to external stimuli. *Soviet Physiol J USSR* 4: 107
- HAGBARTH K. E., and KERN, D. I. II. 1944 Central influences on spinal afferent conduction. *J Neurophysiol* 17: 293
- JANKE, J. and BRODAL, A. 1954: *Aspects of cerebellar anatomy*. Oslo
- LEVY C. H., LOEGER, J. D. and KOELLA, W. P. 1961 The cerebellar acoustic response and its interaction with optic responses. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 13: 235
- MISRAHY G. A., SPRADLEY J. F., BENAN, A. V. and GAWWOOD, V. P. 1961: Acoustic cerebellar pathway in cats. *J Neurophysiol* 24: 169
- NUTALL, W. J. H. and GROSS, P. A. 1964 Silver impregnation of degenerated axons in the central nervous system. A modified technique. *Stain Techn.*, 29: 91
- RADEMAKER, G. G. J. 1931 *Die Störungen der statischen Reaktionen Gleichgewicht reactions und Muskeltonus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verhältnisse bei kleinhirnerkrankten Tieren*. Berlin
- RAMON Y CAJAL, S. 1909-1911 *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. Paris.
- RAMMUSSEN G. L. 1946 The olivary peduncle and other fibre projections of the superior olivary complex. *J Comp Neurol* 84: 141
- 1964 Anatomical relationships of the ascending and descending auditory systems. In *Neurological aspects of auditory and vestibular disorders* edited by Fields, W. S. and Alford, B. R. Springfield.
- RAMMUSSEN G. L., and McLAUGHLIN, E. P. 1960 *personal communication*
- RENZI, P. 1863-1864 *Saggio di fisiologia perumiale sui centri morali della psichica nell'uomo e negli animali*. ristampato a Milano
- ROSSI, G. and CORTESINA, G. 1963 Research on the efferent innervation of the larynx. *J Laryng* 77: 202
- 1965 The efferent innervation of the vestibular system in *Lepus cuniculus*. *Acta Anat (Basel)* 60: 362
- SHERRINGTON C. S. 1900: *The cerebellum*. In Schäfer E. A. *Textbook of Physiology*. Edinburgh and London.
- SWEDEN, R. S., and STOWELL, A. 1942a Efference of a representative tactile sensibility in the cerebellum of the cat. *Fed Proc* 1: 82.
- 1942b Efference of a projection of the optic system to the cerebellum. *Anal Rec* 33: 448
- 1944a Electro-neurological studies of the vestibular system in the cerebellum of monkey (*Macaca mulatta*). *Anal Rec* 38: 457

porte le *processus postauditorius squamæ* (Körner). Ce prolongement couvre l'antrum qui est situé avec sa partie majeure dans le rocher. La suture squamo-mastoldienne sépare l'échelle du rocher. Elle disparaît déjà dans les premiers mois de la vie postnatale. Cette suture peut rester marquée par un sillon qui portant de l'incisure pariétale gagne l'apex du mastoïde. Elle peut déterminer la position de l'antrum. Si le sillon n'existe plus la position exacte de l'antrum correspond à un enfoncement de l'échelle du temporal nommé fosse mastoldienne ou zone cribreuse retroréale. Cette zone est perforée par des canaux vasculaires qui peuvent apporter à l'extériorisation du processus suppurative de l'antrum. Cette zone perforée correspond à notre zone ronde translucide c'est-à-dire à la paroi latérale de l'antrum. La vraie forme de cette zone et ses relations spatiales n'ont pu être étudiées que sur la collection mentionnée car les sections histologiques à l'exception de méthodes de reconstruction plastique par des modèles, ne donnent pas une représentation spatiale bien déterminée.

SUMMARY

In the postero-inferior part of the temporal squama in newborns there can be seen a round transparent one which we called zone rotunda perlucida. This one of the squama covers the antrum entirely forming its lateral wall. The transparent zone disappears after birth but this region remains marked throughout life as the well known Zona cribrosa retroréale which indicates the position of the antrum.

ZUSAMMENFASSUNG

In der hinteren unteren Partie der Schläfenbeinschuppe kann man besonders im durchfallenden Licht, in hohem Maße kreisförmig beobachten. Wir schlagen für diesen Teil der Schuppe welcher in einer determinierten Entwicklungsperiode durchsichtig ist und das Antrum deckelartig abschließt, den Namen Zona rotunda perlucida vor. Diese Zone verschwindet mit der Knochenbildung in dieser Gegend, aber diese Stelle bleibt auf die Dauer markiert und stellt einen wichtigen Wegweiser bei dem Aufsuchen des Antrums dar. Sie entspricht nämlich genau derjenigen Stelle beim Erwachsenen, die den Namen Zona cribrosa retroréale trägt.

Fakult. 97 Zagreb Yugoslavia

DISCUSSION

At Arles I was told by Mrs. Krmpotić that the zona cribrosa (behind the meatus) she has described is perforated by small veins through which the intracranial and the transcranial venous system and the extracranial venous system communicates.

QUELLE EST LA VRAIE SIGNIFICATION DE LA ZONE CRIBREUSE RETROMÉATIQUE?

J KRMPOTIĆ

Zagreb Yougoslavie

Dans la partie postéroinférieure de l'écaille du temporal se trouve une zone ronde translucide à laquelle nous avons donné le nom *Zona rotunda perlucida*. Cette zone couvre l'antre formant sa paroi latérale. Elle disparaît après la naissance mais elle reste marquée pendant toute la vie comme la zone bien connue *Zona cribrosa retroméatica* qui détermine la position de l'antre.

Nous avons remarqué dans la partie postéroinférieure de l'écaille du temporal chez le nouveau né l'apparition constante d'une zone diaphane ronde ou ovale qui disparaissait pendant la première année de la vie. Sa disparition coïncide avec la disparition de la suture squamomastoidienne et avec l'épaississement de l'écaille même.

À propos de cela nous avons examiné l'écaille du temporal dans 150 séries complètes de crânes désarticulées se trouvant dans la célèbre collection des crânes du prof Perović.

En suivant cette formation aux stades plus jeunes de la vie fœtale nous avons trouvé qu'elle correspond à l'antrum dont la paroi latérale forme l'écaille du temporal. Sur les préparations où l'écaille n'était pas encore consolidée avec le rocher on a pu voir sur sa face interne au-dessous du tegmen un enfoncement rond. L'os qui formait le fond de cet enfoncement était presque transparent avec des trabécules très minces. En adaptant l'écaille au rocher nous avons pu voir que cette partie de l'écaille correspond parfaitement à l'antrum qui en cette période est presque rond.

Cette formation extraordinaire nous l'avons trouvée le plus tôt chez les fœtus dont la longueur était de 345 mm. À cause de la forme et de la consistance nous avons donné à cette formation le nom *Zona rotunda perlucida*.

La pneumatisation de l'antrum commence du recessus épitympanique (Wittmann) par élargissement concentrique de sa lumière qui s'enfonce dans le tissu embryonnaire et c'est la raison pourquoi l'antrum est tout d'abord rond.

La disparition de la zone perlucide marchait pas à pas avec la formation de l'os dans cette région. Mais cette place quand même reste toujours bien marquée et sert de guide dans la recherche de l'antrum. Elle correspond à la zone cribreuse retroméatique de l'adulte. L'écaille du temporal prend part en formation de l'apophyse mastoïdienne par un prolongement qui

porte le nom processus postauditorius squamæ (Hörner). Ce prolongement couvre l'antrum qui est situé avec sa partie majeure dans le rocher. La suture squamo-mastoldienne sépare l'écaille du rocher. Elle disparaît déjà dans les premiers mois de la vie postnatale. Cette suture peut rester marquée par un sillon qui portant de l'incisure pariétale gagne l'apex du mastoid. Elle peut déterminer la position de l'antrum. Si le sillon n'existe plus la position exacte de l'antrum correspond à un enfoncement de l'écaille du temporal nommé fosse mastoldienne ou zone cribreuse retroréminale. Cette zone est perforée par des canaux vasculaires qui peuvent apporter à l'extériorisation du processus suppuratif de l'antrum. Cette zone perforée correspond à notre zone ronde translucide c'est-à-dire à la paroi latérale de l'antrum. La vraie forme de cette zone et ses relations spatiales n'ont pu être étudiées que sur la collection mentionnée car les sections histologiques à l'exception de méthodes de reconstruction plastique par des modèles, ne donnent pas une représentation spatiale bien déterminée.

SUMMARY

In the postero-inferior part of the temporal squama in newborns there can be seen a round transparent zone which we called zona rotunda perlucida. This zone of the squama covers the antrum entirely forming its lateral wall. The transparent zone disappears after birth but this region remains marked throughout life by the well known Zona cribrosa retroréminale which indicates the position of the Antrum.

ZUSAMMENFASSUNG

In der hinteren unteren Partie der Schläfenbeinschuppe kann man besonders im durchfallenden Licht eine kleine fast kreisrunde Stelle beobachten. Wir schlugen für diesen Teil der Schuppe welcher in der determinierten Entwicklungsperiode durchsichtig ist und das Antrum deckelartig abschliesst, den Namen Zona rotunda perlucida vor. Diese Zone verschwindet mit der Knochenausbildung in dieser Gegend, aber diese Stelle bleibt für die Dauer markiert und stellt einen wichtigen Wegweiser bei dem Aufsuchen des Antrums dar. Sie entspricht nämlich genau derjenigen Stelle beim Erwachsenen die den Namen Zona cribrosa retroréminale trägt.

Volarska 37 Zagreb, Yougoslavie

DISCUSSION

M. Arslan, I. W. Litvinsk, Mrs. Kimpotić: Is the area cribrosa (behind the mentum) also described as perforated by small vessels through which the intracranial and the extracranial venous system and the extracranial venous system communicate.

QUELLE EST LA VRAIE SIGNIFICATION DE LA ZONE CRIBREUSE RETROMENTIQUE?

J. KRAMPTIĆ

Zagreb Yougoslavie

Dans la partie postéroinférieure de l'écaille du temporal se trouve une zone ronde translucide à laquelle nous avons donné le nom *Zona rotunda perlucida*. Cette zone couvre l'antre formant sa paroi latérale. Elle disparaît après la naissance mais elle reste marquée pendant toute la vie comme la zone bien connue *Zona cribrosa retromentica* qui détermine la position de l'antre.

Nous avons remarqué dans la partie postéroinférieure de l'écaille du temporal chez le nouveau né l'apparition constante d'une zone diaphane ronde ou ovale qui disparaissait pendant la première année de la vie. Sa disparition coïncide avec la disparition de la suture squamosmastoldienne et avec l'épaississement de l'écaille même.

A propos de cela nous avons examiné l'écaille du temporal dans 150 séries complètes de crânes désarticulées se trouvant dans la célèbre collection des crânes du prof. Perović.

En suivant cette formation aux stades plus jeunes de la vie fœtale nous avons trouvé qu'elle correspond à l'antrum dont la paroi latérale forme l'écaille du temporal. Sur les préparations où l'écaille n'était pas encore consolidée avec le rocher on a pu voir sur sa face interne au-dessous du tegmen un enfoncement rond. L'os qui formait le fond de cet enfoncement était presque transparent avec des trabécules très minces. En adaptant l'écaille au rocher nous avons pu voir que cette partie de l'écaille correspond parfaitement à l'antrum qui en cette période est presque rond.

Cette formation extraordinaire nous l'avons trouvée le plus tôt chez les fœtus dont la longueur était de 345 mm. A cause de la forme et de la consistance nous avons donné à cette formation le nom *Zona rotunda perlucida*.

La pneumatisation de l'antrum commence du recessus épitympanique (Wittmaack) par élargissement concentrique de sa lumière qui s'enfonce dans le tissu embryonnaire et c'est la raison pourquoi l'antrum est tout d'abord rond.

La disparition de la zone perlucide marchait pas à pas avec la formation de l'os dans cette région. Mais cette place quand même reste toujours bien marquée et sert de guide dans la recherche de l'antrum. Elle correspond à la zone cribreuse retromentique de l'adulte. L'écaille du temporal prend part en formation de l'apophyse mastoldienne par un prolongement qui

FILM PEEP SHOW AUDIOMETRY

M R Dix
London England

The Peep-Show (Dix & Hallpike 1947) was designed to overcome the great practical difficulties of obtaining rapidly a reliable pure-tone audiogram in young children.

A new sound film was shown describing the Peep-Show equipment and technique and its application in a two-year-old child.

RÉSUMÉ

Le Peep-Show (appareil à vue stéréoscopique Dix & Hallpike 1947) a été conçu pour surmonter les grandes difficultés pratiques que présente l'obtention rapide d'un audiogramme fiable de l'enfant pur chez les jeunes enfants.

Un nouveau film sonore était projeté décrivant l'équipement et la technique du stéréoscopique ainsi que son application à un enfant âgé de deux ans.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Guckkasten oder „Peep-Show“ (Dix & Hallpike 1947) wurde entwickelt, um die grossen praktischen Schwierigkeiten bei der schnellen Erzielung eines verlässlichen reinen Ton-Audiogramms bei Kleinkindern zu überwinden.

Ein neuer Tonfilm wurde gezeigt, der das Guckkasten-Verfahren und die zugehörige Ausrüstung sowie die Anwendung desselben bei einem zweijährigen Kind beschreibt.

DISCUSSION

G F Gelfer: J voulais avoir l'opinion de Mme Dix sur l'utilisation d'un petit train électrique tel que Mme le Docteur Trenque nous l'avait montré à la place d'images qui pour beaucoup d'entre eux ne représentent rien de commun avec les légendes surtout quand il s'agit de très jeunes sourds.

A Laski: I must congratulate Mlle Dix on her extremely valuable and informative description of the peepshow and its particular place in the armamentarium of the otologist and audiologist. This method of testing hearing in young children is the one in which there are few facilities for repeated observations. The oto-audiologist from Hungary Mirkowicz, Warsaw (a. g. Orban, Pallas, Csán L. Trenque Statten and Wisbart from Toronto stated that Mlle Dix's idea of peepshow testing of hearing is of the greatest practical value.

C Portmann Je félicite Mme Krmpotić pour sa si intéressante communication. Mais je voudrais lui demander quels sont, à son avis, les rapports exacts entre la zone criblée et l'antre.

Celui-ci formé par la partie postérieure du système pneumatique primaire qui se développe entre les squameux et les pétreux est considéré comme correspondant à la zone criblée rétro-méatique.

Celle-ci placée sur l'apophyse écailleuse de la mastoïde donne au point de vue chirurgical un point de repère précis tant par son extension que par sa situation.

W Kindler Ich möchte gerne Frau Krmpotić fragen wie es sich mit dem Vorhandensein der Zona cribrosa retromentica bei den primär intrauterin pneumationsgehemmten Warzenfortsätzen verhält?

Mme Krmpotić (Réponse) : à Mr Arslan : Nous avons, pour le moment, étudié seulement les pièces macroscopiques. Les études microscopiques du temporal ont été faites par Bast et Anson.

à Mr G Portmann : L'écaille du temporal prend part à la délimitation de l'antre mastoïdien justement par cette zone translucide que nous avons décrite. La future zone cribreuse correspond à la zone translucide et elle nous donne ainsi la position de l'antre.

à Mr Kindler : La zone perlucide ainsi que la future zone cribreuse correspond à l'antre et les cellules pneumatiques se développent plus tard. Par conséquent il n'y a pas une relation entre les cellules mastoïdiennes et la zone translucide les cellules se développant indépendamment.

FILM PEEP SHOW AUDIOMETRY

M R Dix

London England

The Peep-Show (Dl & Hallpike 1947) was designed to overcome the great practical difficulties of obtaining rapidly a reliable pure-tone audiogram in young children.

A new sound film was shown describing the Peep-Show equipment and technique and its application in a two-year-old child.

RÉSUMÉ

Le Peep-Show (appareil à vue stéréoscopique Dl & Hallpike 1947) a été conçu pour surmonter les grandes difficultés pratiques que présente l'obtention rapide d'un audiogramme fiable de ton pur chez les jeunes enfants.

Un nouveau film sonore et à projection décrivant l'équipement et la technique de vue stéréoscopique ainsi que son application à un enfant âgé de deux ans.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Gockkasten oder „Peep-Show“ (Dl & Hallpike 1947) wurde entwickelt, um die grossen praktischen Schwierigkeiten bei der schnellen Erzielung eines verlässlichen reinen Ton Audiogramms bei kleinen Kindern zu überwinden.

Ein neuer Tonfilm wurde gezeigt, der das Gockkasten Verfahren und die zugehörige Ausrüstung sowie die Anwendung desselben bei einem zweijährigen Kind beschreibt.

DISCUSSION

G F Greife: Je voulais avoir l'opinion de Mlle Dix sur l'utilisation d'un petit train électrique tel que Mme le Docteur Trenque nous l'avait montré à la place d'images qui, pour beaucoup d'entre eux ne représentent rien de connaissant pas les légendes surtout quand il s'agit de très jeunes sourds.

A Leskiewicz: I must congratulate Mr Dix on her extremely valuable and formidably description of the peepshow and its particular place in the armamentarium of the otologist and audiologist. This method of testing hearing in young children is still one in which there are few facilities for repeated observations. The oto-audiologists from Hungary Mitrkowicz, Vilsov Lang, Orban P Hax, Csany Trenque Statten and Wislari from Toronto stated that Mlle Dix's peepshow tests of hearing of the greatest practical value.

G Portmann Je félicite Mme Krmpotić pour sa si intéressante communication. Mais je voudrais lui demander quels sont à son avis, les rapports exacts entre la zone criblée et l'autre.

Celui-ci formé par la partie postérieure du système pneumatique primaire qui se développe entre les squameux et les pétreux, est considéré comme correspondant à la zone criblée rétroméatique.

Celle-ci placée sur l'apophyse écailleuse de la mastoïde donne au point de vue chirurgical un point de repère précis tant par son extension que par sa situation.

W Aindler Ich möchte gerne Mrs. Krmpotić fragen wie sie sich mit dem Vorhandensein der Zona cribrosa retromeatica bei den primär intrauterin pneumationsgehemmten Wurzenfortsätzen verhält?

Mme Krmpotić (Réponse) à Mr Arslan Nous avons pour le moment étudié seulement les pièces macroscopiques. Les études microscopiques du temporal ont été faites par Bast et Anson.

à Mr G Portmann L'écaille du temporal prend part à la délimitation de l'autre mastoïdien justement par cette zone translucide que nous avons décrite. La future zone cribreuse correspond à la zone translucide et elle nous donne ainsi la position de l'autre.

à Mr Aindler La zone perlucide ainsi que la future zone cribreuse correspond à l'autre et les cellules pneumatiques se développent plus tard. Par conséquent il n'y a pas une relation entre les cellules mastoïdiennes et la zone translucide les cellules se développant indépendamment.

FILM PEEP-SHOW AUDIOMETRY

M. R. Dix

London England

The Peep-Show (Dix & Hallpike 1947) was designed to overcome the great practical difficulties of obtaining rapidly reliable pure-tone audiogram in young children.

A new sound film was shown describing the Peep-Show equipment and technique and its application in a two-year-old child.

RÉSUMÉ

Le Peep-Show (appareil à vue stéréoscopique Dix & Hallpike 1947) été conçu pour surmonter les grandes difficultés pratiques que présente l'obtention rapide d'un audiogramme fiable de ton pur chez les jeunes enfants.

Un nouveau film sonore était projeté décrivant l'équipement et la technique de ce stéréoscopique ainsi que son application à un enfant âgé de deux ans.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Guckkasten oder "Peep-Show" (Dix & Hallpike 1947) wurde entwickelt, um die grossen praktischen Schwierigkeiten bei der schnellen Erzielung eines zuverlässigen reinen Ton Audiogramms bei kleinen Kindern zu überwinden.

Ein neuer Tonfilm wurde gezeigt, der das Guckkasten Verfahren und die zugehörige Ausrüstung sowie die Anwendung desselben bei einem zweijährigen Kind beschreibt.

DISCUSSION

H. F. Greer—I would like to hear the opinion of Miss Dix on the utilization of a small train of electric cells such as Miss Dr. Treloar has shown to us. The place of images, which, for a great many of them, do not represent anything, but only the legends, especially when it is a matter of very young deaf children.

A. Laskiewicz—I must congratulate Miss Dix on her extremely valuable and informative description of the peepshow and its particular place in the armamentarium of the otologist and audiologist. This method of testing hearing in young children is still one in which there are few facilities for repeated observations. The oto-audiologist from Hungary, Mitrícowicz, Vienna, Lang, Orban, P. Hax, Csanyi, Treloar, Stallen and Widhart from Toronto stated that Miss Dix's idea in peepshow testing of hearing is of the greatest practical value.

ON THE DRAINAGE OF THE NORMAL FRONTAL SINUS OF MAN

W. MESSERKLINGER

Graz Austria

*From the Ear Nose and Throat Department (Head Prof. Dr. W. Messerklinger)
University Hospital Graz.*

The conveyance of secretion in the frontal sinus system of man follows an "open circular course" in which secretion is conveyed from the medial wall of the ductus frontalis via the ostium internum, the septum interfrontale with the adjacent parts of the anterior and posterior wall, and then in an archlike direction laterally. From above and laterally it reaches the bottom of the frontal sinus and then travels by way of the lateral part of the ostium internum again into the ductus. There part of it is conveyed via the hiatus semilunaris into the middle nasal duct whilst the other part by way of a dimple in the ductus again arrives at the medial wall along which it is once more conveyed upwards and through the frontal sinus. The passages of conveyance of secretion, where important anatomical variants are concerned—as a defect in the septum interfrontale, large extrusions in the ductus frontalis, accessory ostia to adjacent cells, conveyance in frontal ethmoidal cells in case of frontal sinus aplasia—and many more things will be discussed as well.

The drainage of paranasal sinuses is mainly performed by the conveyance of secretion which being a very complex process, is dependent on the functions of the mucous membrane, the ciliary action, secretion, resorption amount and property of secretion and finally on the condition of the mucosa and the ostia.

Over twenty years ago A. C. Hilding (1944) reported on the passage of secretion in the human frontal sinus that it is conveyed from the septum interfrontale laterally into the most extreme sinuses and from there via the bottom of the frontal sinus into the ostium. My own examinations fully correspond to the observations made by Hilding. Since however I constantly found a strong upward conveyance from the ostium medially it seemed important to me to examine the frontal sinuses and their often very complicated system of excretory duct. I was able to make the following observations:

From the medial half of the ostium internum secretion is conveyed via the septum interfrontale and the adjacent parts of the anterior and posterior wall in an upward and arched direction laterally but during this process it also reaches the most lateral areas of the sinus and finally travels by way of the bottom of the frontal sinus to the lateral region of the ostium. The conveyance therefore in the right frontal sinus, as seen from inside the cranium, is in the clockwise direction in the left one in the counter-clockwise direction.

In the excretory duct the directions of conveyance correspond to the sinus, i.e. the medial direction inside the sinus, the lateral one outside of it. Only a certain part of the secretion conveyed laterally from the sinus gets to the hiatus semilunaris and to the middle nasal duct respectively the other part being mainly conveyed through the anterior lateral ostium gathers in a dimple of the enlarged ampulliform ductus, where it forms an eddy and from there the secretion is again conveyed through the medial ostium to the frontal sinus. In the frontal sinus system secretion, as has been explained is moved in a circular course and only a certain amount of it is discharged into the nose.

Very often cells are in broad connection with the ductus frontalis, in which secretion is conveyed according to the side in which the cells are situated, i.e. as seen from inside the cranium on the right side in the clockwise direction, on the left one in the counter-clockwise direction. The secretion moving in a circular course in these dilations, too, comes into contact, depending on the situation of the ostium either with the secretion in the ductus frontalis or with the secretion in the lateral plane of the middle concha the latter one travels upwards and backwards from the top of the concha. Depending on the property of secretion little particles ascending or descending might pass during this process from one course into another i.e. in an extreme case it moves from the top of the middle concha as far as the frontal sinus.

The secretion which is conveyed out of the lateral ostium internum travels—provided that it is not collected in a deepening of the ductus and conveyed into the frontal sinus again—into the most anterior area of the hiatus semilunaris and from there it travels quickly backwards by way of the processus uncinatus and the medial plane of the lower concha.

The conveyance of secretion in the frontal sinus of man takes place in a circular course as has been demonstrated, from which constantly a certain amount of secretion is discharged into the middle nasal duct. I would call this conveyance therefore "an open circular course". I found the same principle in all frontal sinuses I have examined so far.

The variable anatomical structure of the frontal sinus system is responsible for several characteristic features.

The passage of secretion is interesting as well as important in the case of a defect of the septum interfrontale or even its complete absence. I was able to examine a frontal sinus which serves as an example of an extreme case the septum of which was only indicated by a thin bone-ledge from above on the anterior side the right sinus of which was small and the left one twice as large from which, however only from the right part did an opening lead into the right nose. From the medial part of the ostium secretion travelled upwards whilst the main bulk of secretion passed by the indented septum on the right side laterally to the right side a small amount of it was directed upward to the left side and in an archlike manner laterally then it travelled along via the bottom and the caudal part of the anterior wall, where it formed an eddy medially in



FIG 1 Passages of secretion in the frontal sinus and ductus frontalis.

the counter-clockwise direction. This eddy kept on travelling medially until it finally reached the strong upward current from the medial ostium, then it travelled upwards medially in the right frontal sinus and on in an archlike manner laterally and finally opened into the lateral part of the ostium by way of the bottom of the frontal sinus. Secretion travelling through the left frontal sinus of the above-mentioned case thus described as far as it came from the ostium the shape of a horizontal "eight".

The bottom of the frontal sinus may be protruded medially anteriorly or laterally from the ostium by cells, which, if opening into the ductus of the sinus frontalis, impose as extrusions of the ductus. They may also open isolated in close proximity to the processus uncinatus into the middle nasal duct. Ostia of different sizes ranging from oval shaped to slitlike may connect the bottom of the frontal sinus with these cells and depending on shape and property of secretion may also be used for the conveyance of mucus. On an oval shaped large bony ostium of that kind, which was diminished in a concentric way by a mucosal duplication I was able to observe with secretion being in a normal state that secretion was conveyed out of the frontal sinus from practically everywhere in its circumference. As soon as the secretion however became more viscous after a hypertonic Sole-Spray that border of the ostium only corresponding to the direction of conveyance was used for conveyance, whilst the borders being parallel to conveyance, were not used and from the region facing the current secretion was repeatedly drawn even out of the cell

to the bottom of the frontal sinus and was passed on there. Silt-like ostia between the ethmoidal cells and the bottom of the frontal sinus or the lateral area of the ostium are covered by the Gel Film. I was not able to observe an exchange of secretion in cases like that.

During conveyance from the frontal sinus into the ductus the current repeatedly cuts the lateral area of the ostium internum in a tangential way. If the secretion is a little bit more viscous this may bring about the result that it again gets into the upwards leading current and is transferred through the frontal sinus for a second time whilst only a small quantity of secretion gets into the ductus. If viscosity increases a completed circular course is only possible through the frontal sinus from where secretion can no longer get into the exit.

If secretion becomes more viscous in the duct, too, the medial upward conveyance becomes slower as well and can no longer overcome or get to the ostium internum. In that case secretion gathers immediately beneath the ostium, finally gets into contact with the current leading downwards in the lateral ductus and follows a circular course in the ductus. The courses in the frontal sinus and in the ductus follow the same direction, i.e. medially in the upward direction, laterally in the downward one but at their meeting point the courses are contrary to each other. With the change of the property of secretion ascending or descending secretion and little particles contained in it may change from one circle to the other.

The extrusions of the ductus frontalis may differ from one another quite considerably. As an extreme case I observed a large cell which had pneumatized the whole of the crista galli and was connected with the medial plane of the right exit of the frontal sinus by a large ostium. From the ductus secretion was conveyed upwards into the bulla galli by the rear half of the ostium whilst it was conveyed out of the bulla galli by the anterior half. This particular cell was also connected with the left middle nasal duct by a small ostium which opened just behind the beginning of the middle concha, but in front of the beginning of the hiatus semilunaris. Through this ostium secretion was conveyed out of the cell by the rear part whilst it was conveyed into the cell by the anterior one. In that case therefore secretion could be conveyed from the medial plane of the right ductus frontalis via the rear half of the bulla galli into the left middle nasal duct through the anterior part of the bulla, however from the left middle nasal duct into the right ductus frontalis, and from there into the right frontal sinus.

I have been able to observe a variation of the direction of conveyance only once so far. In the right frontal sinus secretion travelled from the lateral area of the ostium via the bottom of the sinus laterally then upwards and medially and finally left the sinus by way of the medial part of the ostium.

In conclusion one question has to be touched upon, i.e. what part small sinuses play during the conveyance of secretion. These sinuses can re-

peatedly be observed to take the place of a frontal sinus in a X ray photograph and are often called frontal ethmoidal cells in common clinical usage. So far I have only been able to examine one of these sinuses, which was about the size of a cherry it did not reach the median line. Since that mode of conveyance is typical of the ethmoidal cells, I considered the above mentioned sinus as a large ethmoidal cell which in case of absence of the frontal sinus had taken its place. The frontal sinus of the other side was developed normally and also conveyed secretion properly.

All the above mentioned observations and some others in connection with pathological processes are included in my coloured sound film "The Conveyance of Secretion in the Frontal Sinus of Man" so that they can be demonstrated in their natural progress at any time.

RÉSUMÉ

Le transport de secret dans le système du sinus frontal s'exécute en circuit ouvert le secret se mouvant de la paroi médiale du ductus frontalis vers le haut à travers le ostium internum le septum interfrontale avec les parties voisines de la paroi frontale et arrière et ensuite en arc vers latéral. De en haut et de latéral il parvient au fond du sinus frontal et se rend à travers la partie latérale de l'ostium internum de nouveau dans le ductus de là une partie est transportée à travers le hiatus semilunaris dans le méat nasal médial, pendant que l'autre parvient à travers un petit enfoncement de nouveau à la paroi médiale dou elle est de nouveau dirigée en haut et dans le sinus frontal. Les chemins du transport de secret lors d'importantes variantes anatomiques comme une défectuosité dans le septum interfrontale de grands retroussements dans le ductus frontalis, des osties accessoires à des cellules voisines, le transport dans les cellules ethmoidales frontales lors d'une aplasie du sinus frontalis, etc ont également com mentées.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Sekrettransport im menschlichen Stirnhöhleensystem verläuft in einem „offenen Rundkurs“ in dem das Sekret von der medialen Wand des Ductus frontalis nach aufwärts über das Ostium Internum das Septum interfrontale mit den angrenzenden Partien der Vor- und Rückwand und dann bogenförmig nach lateral bewegt wird. Von oben und lateral gelangt es auf den Stirnhöhlenboden und wandert über die laterale Partie des Ostium internum wieder in den Ductus dort wird ein Teil über den Hiatus semilunaris in den mittleren Nasengang transportiert während das andere über ein Grübchen im Ductus wieder an die mediale Wand gelangt an der es wieder aufwärts und durch die Stirnhöhle geleitet wird. Die Wege des Sekrettransportes bei wichtigen anatomischen Varianten wie Defekt im Septum interfrontale große Ausstülpungen im Ductus frontalis, akzessorische Ostien zu benachbarten Zellen der Transport in frontalen Siebbeinzellen bei Stirnhöhlenaplasie u. a. werden ebenfalls besprochen.

REFERENCES

- Indiwa, A. C., 1944 The Physiology of Drainage of the Maxillary Sinus. *Ann. Otol.* 53 33
 Messerklinger, W., 1966 Die Drainage der menschlichen Nasennebenhöhlen unter normalen und pathologischen Bedingungen. 1 Mitteilung. *Arch. Otolaryng.* 100 66. — 2 Mitteilung. *Arch. Otolaryng.* (in press)

E.N.T. Dept. University Hospital
 Graz, Austria

DISCUSSION

Mr. Naumann: Glückwunsch zu Mr. Messerklingers instruktivem Film. 3 Fragen.

a) In der Nasenhaupthöhle gibt es für den Sekrettransport „E press routes“ und „In saame Strassen“. Gibt es etwas Ähnliches in der Stirnhöhle?

b) Wie ist der Einfluss von Temperatur und Eiterstagnation usw. auf die Ciliartätigkeit in der Stirnhöhle?

c) Wie ist die Sekret Drainage und die Richtung des Sekrettransportes, wenn das Flimmerepithel des Abfuhrungsganges geschädigt ist (z. B. durch chronische Entzündung, Narbenbildung usw.)?

W. Kändler: Frage an Mr. Messerklinger: Sind dieselben physikalischen und Strömungsgesetze bei Lebenden und Toten gegeben? Kommt nicht beim Lebenden mit seinem halb offenen Höhlensystem nicht auch der Einfluss von Pulsation und Respiration hinzu?

G. v. Sch. Ulthes: Frage an Mr. Messerklinger: Wie lange bleibt die Flimmeraktivität nach dem Tod bestehen?

L. Rüedi: Frage an Mr. Messerklinger: Hängt die Richtung des Flimmerstromes von der Kopf Lage ab?

W. Messerklinger (Antwort) zu Mr. Naumann: 1) ausgesprochen Express routes wie sie in der Nase beschrieben worden sind, habe ich in der Stirnhöhle nicht beobachten können.

2) Bei Erkrankungen ist der Sekrettransport, unabhängig von der Schleimhautschwellung, im wesentlichen normal, solange es nicht eine granulierende Entzündung oder Ulseration des Epithels zerstört hat.

3) Über einen erschlossenen Ductus bzw. Ostium intermedium frontale wird das Sekret hinweg transportiert, es bewegt sich dann in einem Rundkreis durch die Stirnhöhle.

zu W. Kändler: Luftdruckschwankungen durch die Atmung dürften keinen Einfluss auf den Sekrettransport haben, da in den Nebenhöhlen eine Luftströmung im üblichen Sinne fehlt. Die Druckschwankungen bei ruhiger Atmung betragen pro Atemzyklus ca. 10–12 mm Wa. v. d. h. weniger als 1 mm Hg. Das reicht aus für die Verschiebung der Luftsäule im Ductus. Bei der abtenden Entzündung unterstützt die Pubation der ganzen Mucosa ausgiebig. Bei manchen Formen der chronischen Entzündung kommt es durch Druckerhöhung in der Lege wie beim Schreien, Niesen und Pressen, zu rascher und ausgiebiger Volumenvermehrung der Sinusmucosa, was ebenfalls die Drainage wirkungsvoll unterstützt.

zu M. Sch. Ulthes: Das Schleimhautparenchym der Nebenhöhlen kann den Tod des Gesamtorgans im Falle einer längeren Überlebenszeit.

zu M. Rüedi: Der Sekrettransport ist von der Kopf Lage unabhängig.

peatedly be observed to take the place of a frontal sinus in a X ray photograph and are often called frontal ethmoidal cells in common clinical usage. So far I have only been able to examine one of these sinuses, which was about the size of a cherry. It did not reach the median line. Since that mode of conveyance is typical of the ethmoidal cells, I considered the above mentioned sinus as a large ethmoidal cell which in case of absence of the frontal sinus had taken its place. The frontal sinus of the other side was developed normally and also conveyed secretion properly.

All the above-mentioned observations and some others in connection with pathological processes are included in my coloured sound film "The Conveyance of Secretion in the Frontal Sinus of Man" so that they can be demonstrated in their natural progress at any time.

RÉSUMÉ

Le transport de secret dans le système du sinus frontal s'exécute en circuit ouvert. Le secret se mouvant de la paroi médiale du ductus frontalis vers le haut à travers le ostium internum le septum interfrontale avec les parties voisines de la paroi frontale et arrière et ensuite en arc vers latéral. De haut et de latéral il parvient au fond du sinus frontal et se rend à travers la partie latérale de l'ostium internum de nouveau dans le ductus. De là une partie est transportée à travers le hiatus semilunaris dans le méat nasal médial, pendant que l'autre parvient à travers un petit enfoncement de nouveau à la paroi médiale d'où elle est de nouveau dirigée en haut et dans le sinus frontal. Les chemins du transport de secret lors d'importantes variantes anatomiques comme une défectuosité dans le septum interfrontale de grands retroussements dans le ductus frontalis, des osties accessoires à des cellules voisines, le transport dans les cellules ethmoidales frontales lors d'une aplasie du sinus frontalis, etc., ont également été mentionnées.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Sekrettransport im menschlichen Stirnhöhlensystem verläuft in einem offenen Rundkurs in dem das Sekret von der medialen Wand des Ductus frontalis nach aufwärts über das Ostium internum das Septum interfrontale mit den angrenzenden Partien der Vor- und Rückwand und dann bogenförmig nach lateral bewegt wird. Von oben und lateral gelangt es auf den Stirnhöhlenboden und wandert über die laterale Partie des Ostium internum wieder in den Ductus dort wird ein Teil über den Hiatus semilunaris in den mittleren Nasengang transportiert während das andere über ein Grübchen im Ductus wieder an die mediale Wand gelangt an der es wieder aufwärts und durch die Stirnhöhle geleitet wird. Die Wege des Sekrettransportes bei wichtigen anatomischen Varianten wie Defekt im Septum interfrontale große Ausstülpungen im Ductus frontalis, accessorische Ostien zu benachbarten Zellen der Transport in frontalen Siebbeinzellen bei Stirnhöhlenaplasie u. a. werden ebenfalls besprochen.

REFERENCES

- HALL, A. C., 1944 The Physiology of Drainage of the Nasal Mucosa. *Ann. Otol.* 53: 35.
 MESSERKLINGER, W. 1964 Die Drainage der menschlichen Nasen-Nebenhöhlen unter normal und pathologischen Bedingungen I Mitteilung. *Mach. Ohrenh. Hk.* 100: 55. — 2. Mitteilung. *Mach. Ohrenh. Hk.* (in press)

E.N.T. Dept. University Hospital
 Graz Austria

DISCUSSION

Mr. VONNEMANN: Glückwunsch zu Mr. Messerklingers instruktivem Film. 3 Fragen.

- In der Nasenhaupthöhle gibt es für den Sekrettransport „Expressrouten“ und „landsame Straßen“. Gibt es etwas Ähnliches in der Stirnhöhle?
- Wie ist der Einfluss von Temperatur, pH, Esteraseaktivität usw. auf die Cilienartigkeit in der Stirnhöhle?
- Wie ist die Sekret Drainage und die Richtung des Sekrettransportes, wenn das Flimmerepithel des Ausführungsganges geschädigt ist (z. B. durch chronische Entzündung, Narbenbildung usw.)?

W. Kindl: Frage an M. Messerklinger: Sind dieselben physikalischen und Strömungsgesetze bei Lebenden und Toten gegeben? Kann man nicht beim Lebenden mit seinem halboffenen Höhlensystem nicht noch der Einfluss von Pulsation und Respiration hinzu?

G. Sch. Ulzer: Frage an M. Messerklinger: Wie lange bleibt die Flimmeraktivität nach dem Tod bestehen?

L. Rüedi: Frage an M. Messerklinger: Hilft die Richtung des Flimmerstromes von der Kopflage ab?

W. Messerklinger (Antwort) zu Mr. Vonnemann: 1) ausgesprochene Expressrouten wie sie in der Nase beschrieben worden sind, die es in der Stirnhöhle nicht beobachten können.

2) Bei Erkrankungen ist der Sekrettransport, unabhängig von der Schleimhautschwellung, im wesentlichen normal, solange nicht eine granulierende Entzündung oder Ulseration des Epithels zerstört hat.

3) Über einen erschlossenen Ductus bzw. Ostium intermedium frontale wird das Sekret hinwegtransportiert, es bewegt sich dann in einem Rundkurs durch die Stirnhöhle.

zu M. Kindl: Luftdruckschwankungen durch die Atmung dürften kaum einen Einfluss auf den Sekrettransport haben, da in den Nebenhöhlen eine Luftströmung im üblichen Sinne fehlt. Die Druckschwankungen bei ruhiger Atmung betragen pro Atemzyklus ca. 10 mm Wa. s. d. h. weniger als 1 mm Hg. Das reicht für den Verschiebung der Luft im Ductus. Bei der akuten Entzündung unterstützt die Pubation der ganzen Mucosa ausgiebig. Bei manchen Formen der chronischen Entzündung kommt es durch Druckhöhung in der Länge wie beim Schnupfen, Niesen und Pressen zu rascher und ausgiebiger Volumenvermehrung der Sinusmucosa, was ebenfalls die Drainage wirkungsvoll unterstützt.

zu M. Schulthes: das Schleimhautparenchym der Nebenhöhlen kann den Tod des Gesamtorgans um 1-2 Tage länger überleben.

zu M. Rüedi: Der Sekrettransport ist von der Kopflage unabhängig.

ENREGISTREMENT DE LA RÉPONSE VESTIBULAIRE PAR UTILISATION D'UN AMPLIFICATEUR À COURANT CONTINU

G F GRINER C LONRAUX M COLLARD et P PICART
Strasbourg France

L'utilisation d'un appareil de mesure et d'enregistrement à courant continu particulièrement adapté à la nystagmiographie offre des possibilités intéressantes pour l'étude théorique et clinique du mouvement oculaire en général et du réflexe vestibulo-oculaire en particulier

L'amplification à courant continu est peu utilisée en électro-nystagmiographie. Les nombreux potentiels électriques extra-vestibulaires inévitablement recueillis et amplifiés par cette méthode peuvent atteindre plusieurs dizaines de millivolts. De tels « courants de dérive » dus essentiellement à la polarisation des électrodes et à la variation aléatoire de la résistance cutanée satureront rapidement l'appareillage et en rendent l'utilisation pratique très délicate.

Cependant il permet seul l'enregistrement fidèle des variations du champ électrique périoculaire lors des déplacements de l'œil et en particulier de ses mouvements lents, toniques.

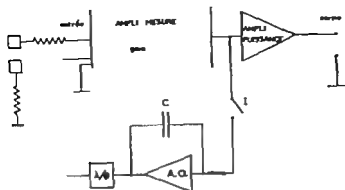
Le nystagmiographe que nous avons mis au point avec l'aide du Service Electronique du Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble (MM J Max et F Merdrignac) a voulu pallier à ces inconvénients. Sa manipulation reste aussi simple que celle d'un appareil à courant alternatif. Ses possibilités sont multiples et son prix de revient tout à fait abordable.

CARACTÉRISTIQUES DE L'APPAREIL

1 Il comprend deux chaînes identiques pouvant fonctionner en amplification continue ou alternative avec dans ce dernier cas, un choix pratiquement illimité de la constante de temps (constantes affichées de 0.01 à 15 s et possibilité d'obtenir par simple adjonction d'éléments capacitifs embrochables une constante jusqu'à 10 s).

2 Il possède une grande sensibilité (inférieure à 10 microvolts/cm) et une dérive minime (inférieure à 5 microvolts/15 minutes).

3 Il est équipé d'un système de rattrapage automatique de dérive.



SCHEMA 1

Fig. 1 Schéma de principe d'un dispositif de rattrapage de dérive.

La solution jusqu'ici proposée consiste à appliquer à l'entrée de l'amplificateur continu de mesure une contre-tension ajustée à la main de manière à ramener le signal global dans la plage de fonctionnement de l'amplificateur.

L'inconvénient de cette méthode est que le temps nécessaire pour effectuer cette correction manuelle de la dérive est trop important, et que d'autre part il n'est pas possible de recentrer exactement le signal sans des tâtonnements qui nuisent à l'interprétation des résultats.

Le dispositif proposé permet de ramener automatiquement et instantanément la plume de l'oscillographe à la ligne de base chaque fois que l'enregistrement atteint la limite de saturation, en appliquant à l'entrée de l'amplificateur continu une contre-tension juste nécessaire pour recentrer le signal. La Fig. 1 montre le principe de ce dispositif.

Lorsqu'on ferme l'interrupteur *I* la capacité *C* branchée aux bornes de l'amplificateur opérationnel *AO* se trouve chargée très rapidement (environ 0,001 seconde) à la valeur de la tension de sortie. Lorsqu'on ouvre l'interrupteur *I* cette tension se trouve appliquée après atténuation convenable ($1/G$) à l'entrée de l'amplificateur et y demeure appliquée jusqu'à ce qu'on renouvelle l'opération.

La commande de cet interrupteur peut être manuelle ou automatique au moyen d'un dispositif à seuils branché à la sortie de l'amplificateur continu.

4 Il comprend un système de compensation de dérive

La polarisation des électrodes cutanées est en effet surtout importante dans les premières minutes de l'examen. Sa pente est pratiquement constante puis elle annule.

Il est donc intéressant de compenser cette dérive en lui opposant une contre-tension de pente sensiblement égale (Fig. 2). L'amplificateur *AO* est alors utilisé en générateur de rampe (Intégrateur parfait). La pente de

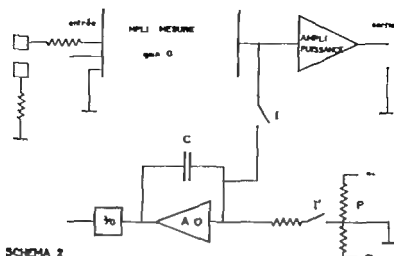


FIG 2 Schéma de principe des deux dispositifs de rattrapage et de compensation de dérive

cette rampe est réglée par la tension constante appliquée à l'entrée de l'amplificateur AO au moyen d'un potentiomètre P

5 Les deux méthodes de rattrapage et de compensation de la dérive sont *en fait combinées* : chacune gardant sa commande propre

L'amplificateur AO est utilisé pour les deux fonctions par le jeu des interrupteurs I et I

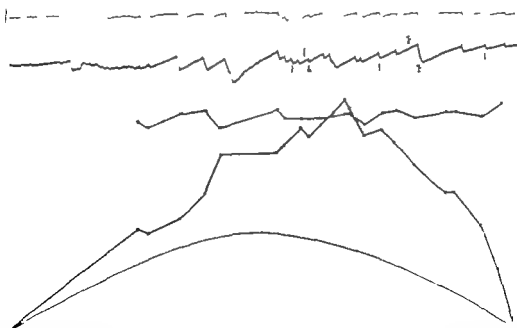


FIG 3 Exemple de mesure de pente des composantes lentes et rapides du tagnus au cours du «*éprouvé*» rotatoire pendulaire (au u d ml pé lod) De haut en bas : le régime de la réponse myotagmique courant intermittent (constant de temps 0,3) le régime de la courbe continue la courbe de la variation de la pente rapide la courbe de la variation de la pente lente le mouvement inusé d'adresse

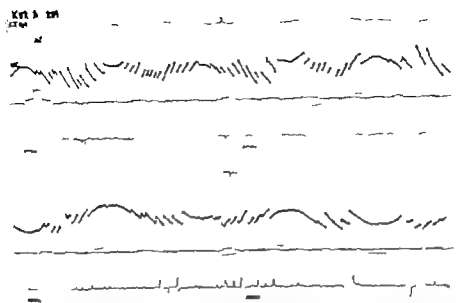


FIG. 4. Electronystagmogramme (E.N.G.) d'un sujet normal à l'épreuve du cadre oscillant. 3 extraits de tracé à 180° et à 30°. Sur chaque tracé sont enregistrés de haut en bas : la composante horizontale du nystagmus en courant alternatif (constante de temps 0,1) ; la composante horizontale en courant continu ; la courbe du mouvement de la sensation d'inclinaison du mouvement ; la composante verticale du nystagmus en courant alternatif.

APPORT DE L'AMPLIFICATION À COURANT CONTINU

L'enregistrement simultané des mouvements oculaires par amplification à courant alternatif et continu offre les avantages de chacun : lecture facile de l'amplitude et de la fréquence sur le tracé alternatif ; étude précise de la composante lente du nystagmus et du mouvement tonique des globes oculaires sur le tracé à courant continu.

1. *La signification des composantes lente et rapide de la secousse nystagmique.* Il est admis que la pente de la secousse lente traduit le phénomène vestibulaire, la composante rapide du nystagmus n'étant qu'un mouvement de rappel pas à pas d'origine oculaire.

L'enregistrement en courant continu nous a permis de mesurer avec précision la pente de ces deux composantes, et d'étudier sa variation en fonction de la valeur de la vitesse angulaire créée par une stimulation pendulaire. Le graphique ci-dessous montre le résultat de telles mesures sur quelques enregistrements de sujet normal (Fig. 3).

Il est aisé de voir que la pente de la secousse lente est remarquablement parallèle à la valeur de la vitesse angulaire du mouvement. Elle traduit

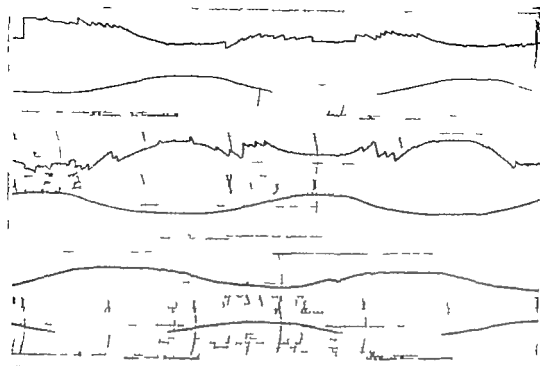


FIG 5 3 extraits de tracé en amplification continue (ligne supérieure) lors d'une épreuve rotatoire pendulaire (ligne inférieure) Noter l'inhibition quasi totale de la réponse nystagmique et la conservation du mouvement tonique d'œil sur le 3^e tracé

donc bien la stimulation de l'appareil vestibulaire et constitue ainsi le critère le moins discutable de la réactivité des canaux semicirculaires du labyrinthe

Il convient cependant de remarquer que si la composante lente est bien la partie active vestibulaire de la secousse nystagmique un certain nombre de facteurs extra vestibulaires sont susceptibles de modifier cette régularité idéale

La secousse rapide par contre est caractérisée par une pente pratiquement constante quelle que soit la valeur de la stimulation vestibulaire Elle varie très peu chez un même sujet à différents moments de l'examen même après une stimulation continue et prolongée sur plusieurs dizaines de minutes Elle oscille autour d'une valeur moyenne de 125 /s qui a été retrouvée chez différents sujets normaux

Enfin la pente de la secousse rapide du nystagmus optocinétique est invariable et de même valeur que celle du nystagmus vestibulaire

Cet ensemble de faits nous paraît suffisant pour admettre que la secousse rapide est extra vestibulaire et probablement en rapport avec les centres oculo-moteurs supranucléaires

2^e La mise en évidence de phénomènes lents constitue un apport intéressant de l'enregistrement à courant continu

Nous voyons (Fig 4) que les réponses alternativement droites et gauches au cours d'une épreuve rotatoire pendulaire ne s'inscrivent pas sur une

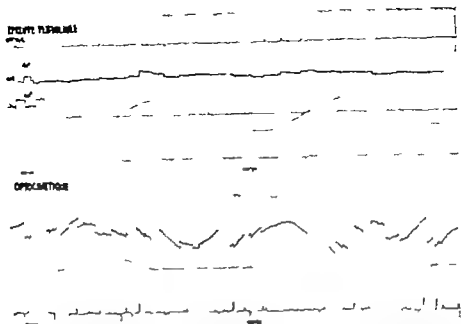


FIG. 4. E.N.O. à l'épreuve d'ordre oculaire dans un cas de destruction labyrinthique bilatérale totale, d'origine streptococcique. Noter l'absence totale de réponse vestibulaire et de mouvement tonique du globe oculaire sur le 1^{er} tracé. Le nystagmus optocinétique est par contre normal, se conservant d'ailleurs tonique, sur le 2^e tracé. Mêmes dispositifs que sur la figure 4.

ligne droite ainsi qu'il est habituel de le noter avec la méthode d'enregistrement à courant alternatif. Les secousses nystagmiques se placent suivant une courbe d'allure sinusoidale comme la rotation qui leur a donné naissance. Lors de l'inversion des mouvements, il n'y a plus de secousses nystagmiques pendant une courte période et la courbe s'inscrit comme un dôme dont le sommet masque approximativement le moment de l'inversion.

Cette déviation lente d'allure tonique des globes oculaires présente des caractères particuliers :

- elle existe aussi bien lors des épreuves rotatoires que dans le nystagmus optocinétique : on retrouve en effet dans ce dernier cas un dôme très net lors de l'insolation du tambour
- elle se fait dans le plan de la rotation, horizontal ou vertical
- elle tend à ramener la ligne d'enregistrement au milieu donc l'œil en position médiane lors du changement de sens de la rotation
- elle reste très nette dans le cas d'une inhibition importante du nystagmus per rotatoire chez le sujet normal et qui perçoit la rotation (Fig. 5)
- elle est par contre complètement abolie en cas de destruction labyrinthique bilatérale et totale à condition que soit supprimé tout repère d'orientation visuel sonore ou vibratoire (Fig. 6)

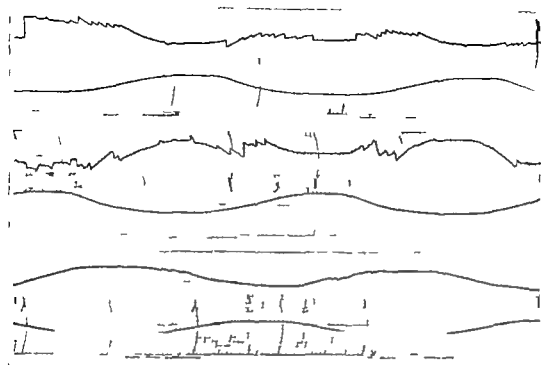


FIG. 5 3 extraits de tracé en amplification continue (ligne supérieure) lors d'une épreuve rotatoire pendulaire (ligne inférieure) noter l'inhibition quasi totale de la réponse nystagmique et la conservation du mouvement tonique de l'œil sur le 3^e tracé

donc bien la stimulation de l'appareil vestibulaire et constitue ainsi le critère le moins discutable de la réactivité des canaux semicirculaires du labyrinthe

Il convient cependant de remarquer que si la composante lente est bien la partie active vestibulaire de la secousse nystagmique un certain nombre de facteurs extra vestibulaires sont susceptibles de modifier cette régularité idéale.

La secousse rapide par contre est caractérisée par une pente pratiquement constante quelle que soit la valeur de la stimulation vestibulaire. Elle varie très peu chez un même sujet à différents moments de l'examen, même après une stimulation continue et prolongée sur plusieurs dizaines de minutes. Elle oscille autour d'une valeur moyenne de $120^\circ/s$ qui a été retrouvée chez différents sujets normaux.

Enfin la pente de la secousse rapide du nystagmus optocinétique est invariable et de même valeur que celle du nystagmus vestibulaire.

Cet ensemble de faits nous paraît suffisant pour admettre que la secousse rapide est extra vestibulaire et probablement en rapport avec les centres oculo-moteurs supranucléaires.

2^e La mise en évidence de phénomènes lents constitue un apport intéressant de l'enregistrement à courant continu.

Nous voyons (Fig 4) que les réponses alternativement droites et gauches au cours d'une épreuve rotatoire pendulaire ne s'inscrivent pas sur une

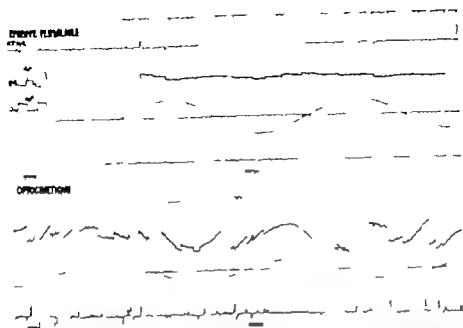


FIG. 6. ENG à l'épreuve d'arcade oculaire dans un cas de destruction labyrinthique bilatérale totale d'origine infectieuse. Noter l'absence totale de réponse nystagmique et de mouvement tonique du globe oculaire sur le 1^{er} tracé. Le nystagmus optocinétique est par contre normal, voir comparaison de mouvement tonique, sur le 2^e tracé. Mêmes dispositions que sur la figure 4.

ligne droite ainsi qu'il est habituel de le noter avec la méthode d'enregistrement à courant alternatif. Les secousses nystagmiques se placent suivant une courbe d'allure sinusoidale, comme la rotation qui leur a donné naissance. Lors de l'inversion des mouvements, il n'y a plus de secousses nystagmiques pendant une courte période et la courbe s'inscrit comme un dôme dont le sommet masque approximativement le moment de l'inversion.

Cette déviation lente, d'allure tonique des globes oculaires présente des caractères particuliers :

- elle existe aussi bien lors des épreuves rotatoires que dans le nystagmus pliocinétique on retrouve en effet dans ce dernier cas un dôme très voisin lors de l'inversion du tambour.
- Il se fait dans le plan de la rotation horizontal ou vertical.
- elle tend à ramener la ligne d'enregistrement au milieu donc l'œil en position médiane lors du changement de sens de la rotation.
- Il reste très net dans le cas d'une inhibition importante du nystagmus per rotatoire chez le sujet normal, et qui perçoit la rotation (Fig. 5).
- elle est par contre complètement abolie en cas de destruction labyrinthique bilatérale et totale à condition que soit supprimé tout repère d'orientation visuel, sonore ou vibratoire (Fig. 6).

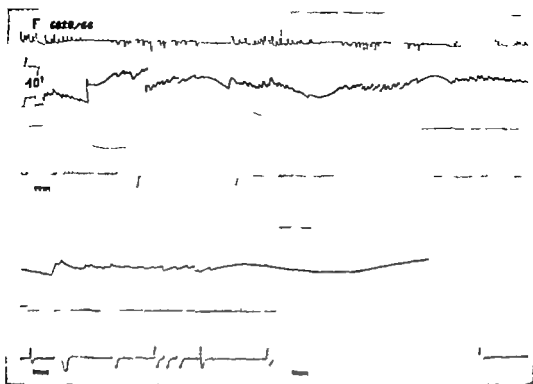


FIG 7 ENG d'un sujet normal. Mêm disposition que sur l figure 4. Sur le 3^e tracé au voisinage du seuil, la réponse nystagmique a di paru alors que persiste le mouvement tonique d l'œil.

Ce phénomène lent a la signification d'un mouvement oculaire réflexe à toute modification relative de la position du sujet dans l'espace soit déplacement d'un point de l'espace par rapport au corps (réflexe optocinétique audiocinétique) soit déplacement du corps dans l'espace (réflexe vestibulaire). En somme ces caractères sont très proches de ceux de la secousse lente du nystagmus. Son intérêt clinique est certain. Sa valeur théorique n'est pas moindre car nous avons pu confirmer ainsi le léger déphasage anticipé de la réponse vestibulaire par rapport au mouvement sinusoïdal pour les périodes de 20 secondes du cadre oscillant. constamment en effet on retrouve un décalage entre le sommet du dôme du mouvement lent de l'œil et celui de la courbe du mouvement simultanément inscrit. Il traduit la différence de phase entre la période du cadre oscillant et celle du système cupule endolymphique.

La déviation tonique des globes oculaires apparaît avant la réponse nystagmique lors des stimulations d'accélération progressivement croissante, et disparaît après celle-ci lors de stimulations d'accélération progressivement décroissante (Fig 7).

Le seuil nystagmique n'est donc pas le seuil de réactivité réel de l'appareil vestibulaire. Celui-ci semble sensible à des accélérations angulaires beaucoup plus faibles de l'ordre de 0,3 à 0,5 degrés s^{-2} et la présence de déviations toniques du globe oculaire en permet l'étude plus précise.

SUMMARY

The difficulties of obtaining a faithful recording of the nystagmus by a d.c. amplifier are in part due to the drift of the apparatus, but mainly to the important variations of the electrical resistance of the skin and the retina. An apparatus has been constructed which permits to a great extent the elimination of these non vestibular interferences. The slow components of nystagmus are investigated. The vestibular origin of the slow phase is reconfirmed wherever the quick phase does not depend upon the function of the vestibule. The significance of the slow movements in nystagmus is discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine getreue Nystagmusregistrierung mittels Gleichstromverstärker stößt auf Schwierigkeiten die durch die Abdrift der Apparatur bedingt sind im besonderen bei den starken Veränderungen der Hautresistenz und auch des Augenbintergrundpotentials. Unsere Apparatur ermöglicht die Ausschaltung des größten Teiles der extravestibulären Störungen. Erfassung der Komponenten des Nystagmusschlages wie erlaubt die Bejahung des vestibulären Ursprungs der langsamen Komponente während der schnell Schlag als vom vestibulären Einfluss unabhängig erscheint. Besprechung der langsamen temperierten Bewegungen des Auges.

D. G. F. Greiner, 3, Allée de l'Robinson
Strasbourg France

DISCUSSION

C. R. P. H. à Mr Greiner. Est-ce que la détermination du seuil nystagmique n'est pas influencée par le phénomène d'habituation? Par cette méthode de stimulation (accélération et décélérations répétées) la possibilité d'intervention d'une décroissance de la réponse nystagmique s'impose.

J. M. L. selon J. désire féliciter chaleureusement Mr Greiner pour sa brillante démonstration d'une technique nystagmographique qui sera certainement appelée à rendre les plus grands services en vestibulométrie.

Étant donné le peu de temps dont nous disposons pour cette discussion, je me bornerai à lui poser une seule question. Quel est-il de la définition que vous donnez selon votre enregistrement ENG du seuil vestibulaire nystagmique que vous avez précédemment défini comme étant un seuil fréquentiel?

J. J. Crain. J. veux d'abord féliciter Mr Greiner sur sa conférence extrêmement intéressante. Il a évoqué les difficultés de l'enregistrement continu d'une manière si magistrale que J. voudrais demander seulement deux questions.

1. M. Greiner dit qu'il y a une différence de phase entre le mouvement oculaire et celui de la tête. Mais j'ai vu que les aiguilles de l'enregistreur ne sont pas proprement lignées. 2. 4-4) une certaine intention de les avoir non lignées, et quelle est la relation véritable de la phase?

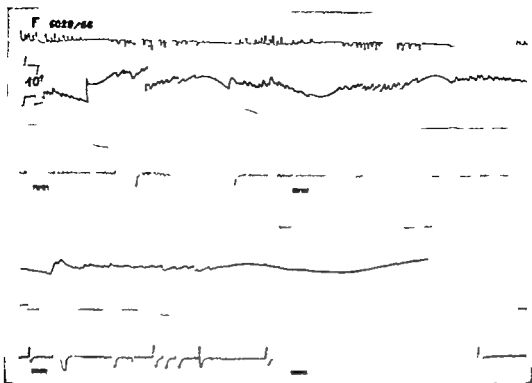


FIG 7 ENG d'un sujet normal. Même disposition que à la figure 4. Sur 1-3 tracé au voisinage du seuil, la réponse nystagmique a disparu alors que persiste le mouvement tonique de l'œil.

Ce phénomène lent a la signification d'un mouvement oculaire réflexe à toute modification relative de la position du sujet dans l'espace, soit déplacement d'un point de l'espace par rapport au corps (réflexe optocinétique ou audiocinétique) soit déplacement du corps dans l'espace (réflexe vestibulaire). En somme ces caractères sont très proches de ceux de la secousse lente du nystagmus. Son intérêt clinique est certain. Sa valeur théorique n'est pas moindre car nous avons pu confirmer ainsi le léger déphasage anticipé de la réponse vestibulaire par rapport au mouvement sinusoidal pour les périodes de 20 secondes du cadre oscillant : constamment en effet on retrouve un décalage entre le sommet du dôme du mouvement lent de l'œil et celui de la courbe du mouvement simultanément inscrit. Il traduit la différence de phase entre la période du cadre oscillant et celle du système cupule endolymphe.

La déviation tonique des globes oculaires apparaît avant la réponse nystagmique lors des stimulations d'accélération progressivement croissante et disparaît après celle-ci lors de stimulations d'accélération progressivement décroissante (Fig 7).

Le seuil nystagmique n'est donc pas le seuil de réflexivité réel de l'appareil vestibulaire. Celui-ci semble sensible à des accélérations angulaires beaucoup plus faibles, de l'ordre de 0,3 à 0,5 degrés/s, et la présence de déviations toniques du globe oculaire en permet l'étude plus précise.

ZUR WIRKUNG WIEDERHOLTER THERMISCHER UND ROTATORISCHER REIZE AUF DAS NORMALE VESTIBULÄRE ENDORGAN

G. R. PFALTZ und S. V. ANX
Basel Schweiz

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
(Dir. Prof. Dr. C. R. Pfaltz) Bärnerspital Basel

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage abgeklärt werden, ob das Eintreten einer Gewöhnung des vestibulären Systems an die Einwirkung binauraler labyrinthärer Reize gebunden ist.

Bei 11 ohrgesunden Versuchspersonen wird zuerst versucht, mittels ummittl. über aufeinanderfolgender einseitiger richtungsconstanter Beschleunigungsreize (10mal 1 Sek. während 10 Sekunden mit nachfolgender Verzögerung von 0,25 Sek. während 200 Sekunden) eine für eine gewisse Zeit andauernde einseitige Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Dies gelingt jedoch nur vorübergehend. Dagegen kann lediglich ein längerdauerndes Richtungsüberwiegen zur Seite desjenigen Labyrinthes hervorgerufen werden, worin während der Accelerationsversuche eine unilaterale fugale Endolymphbewegung aufgetreten ist.

2) Mittels monauraler thermischer Reizungen bei denselben 12 Versuchspersonen (10mal einseitige Spülung mit 30 oder 44 °C während 40 Sekunden) und monauraler Zellstimulation (Zellintervall zwischen Ende des Nystagmus und Beginn der nächsten Spülung 3 Minuten) gelingt es nicht, eine längerdauernde Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Ferner kann die bei der wiederholten acceleratorischen Reizung beobachtete signifikante Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus nicht nachgewiesen werden.

3) Bei 3 ohrgesunden Versuchspersonen, die vorher noch nie einer experimentellen Labyrinthprüfung unterzogen worden waren, gelingt es mittels gleichseitiger binauraler thermischer Reize (6mal gleichseitige Spülung mit 30 auf dem einen und 44 °C auf dem anderen Ohr während 40 Sekunden, Zellintervall zwischen Ende des Nystagmus und Beginn der nächsten Spülung 3 Minuten) sowohl eine deutliche und länger (1 Woche andauernd) Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen, als auch eine verhältnismäßig Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus.

Beide Phänomene werden im Ausdruck einer Gewöhnung des vestibulären Systems gewertet. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse sprechen für die Hypothese, dass das Eintreten eines Gewöhnungseffektes unter der Einwirkung binauraler labyrinthärer Reize deutlicher und länger in Erscheinung tritt, als unter der Einwirkung monauraler labyrinthärer Reize, wobei die Reizstärke unter Umständen ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt.

2° Est-ce qu'il n'y a pas d'interférence du circuit correctif sur l'enregistrement?

G F Greiner (Réponse) à Mr Pfaltz. L'habituatation est très discrète par la stimulation alternée du moins chez le sujet normal. Nous avons pu vérifier par le fauteuil giratoire hydraulique qui permet des stimulations alternées progressivement croissantes ou décroissantes, que les seuils de réponse étaient pratiquement les mêmes.

à Mr Montandon. Le seuil vestibulaire que nous évoquons dans cette communication est la valeur de l'accélération angulaire pour laquelle apparaît une réponse de l'appareil vestibulaire. Il n'est par conséquent pas synonyme de seuil nystagmique. Pour des stimulations infranystagmiques on obtient en amplification au courant continu des tracés des mouvements toniques des globes oculaires qui sont des témoins de la réactivité vestibulaire dont le seuil est ainsi inférieur au seuil nystagmique.

à Mr Grœn. L'anticipation de la réponse vestibulaire sur le mouvement réel, toujours présente avec notre stimulation d'une période de 20° est certainement due au fait qu'il n'y a pas résonance entre le système stimuloire périodique et le système cupule-endolymphe. Ceci rejoint d'ailleurs vos propres constatations.

Le décalage apparent de la plume de l'oscillographe inscripteur du mouvement dans le film est dû à un effet du téléobjectif les plumes étant de courbure différente.

Le système de correction de dérive est en fait un système de rattrapage discontinu qui n'est déclenché que lorsque la dérive atteint un certain seuil. Le rattrapage est instantané (quelques millisecondes) et n'altère pas la fidélité du tracé. Il a pour but de ramener la plume au centre du tracé.

ZUR WIRKUNG WIEDERHOLTER THERMISCHER UND ROTATORISCHER REIZE AUF DAS NORMALE VESTIBULÄRE ENDORGAN

C. R. PFALTZ und S. v. ARX

Basel Schweiz

Aus d. Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
(Dir.: Prof. Dr. C. R. Pfaltz) Bürgerspital Basel

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage abgeklärt werden, ob das Eintreten einer Gewöhnung des vestibulären Systems an die Einwirkung binauraler labyrinthärer Reize gebunden ist.

Bei 12 ohrgesunden Versuchspersonen wird zuerst versucht, mittel unmitteibar aufeinanderfolgender einseitig-richtungskonstanter Beschleunigungswerte (10mal 5 /Sek.² während 10 Sekunden mit nachfolgender Verzögerung von 0,25 /Sek.² während 200 Sekunden) in für eine gewisse Zeit andauernd einseitige Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Dies gelingt jedoch nur vorübergehend. Dagegen kann lediglich ein längerdauerndes Richtungsüberwiegen zur Seite desjenigen Labyrinthes hervorgerufen werden, worin während der Accelerationsverwechslung eine unrichtig polare Endlymbewegung aufgetreten ist.

2) Mittels monauraler thermischer Reizungen bei denselben 12 Versuchspersonen (10mal einseitige Spülung mit 30 oder 44 während 40 Sekunden d. modum Halbpulse Zeitintervall zwischen Ende des Nystagmus und Beginn der nächsten Spülung 3 Minuten) gelingt es nicht, eine längerdauernde Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Ferner kann die bei der wiederholten acceleratorischen Reizung beobachtete signifikante Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus nicht nachgewiesen werden.

3) Bei 3 ohrgesunden Versuchspersonen, die vorher noch nie einer experimentellen Labirinthprüfung unterzogen worden waren, gelingt es nicht, gleichzeitiger binauraler thermischer Reizung (5mal gleichzeitige Spülung mit 30 auf dem einen und 44 auf dem anderen Ohr während 40 Sekunden Zeitintervall zwischen Ende des Nystagmus und Beginn der nächsten Spülung 3 Minuten) sowohl ein deutlich und länger als 1 Woche andauernde Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. 1) Eine seitenskonstante Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus.

Beide Phänomene werden als Ausdruck einer Gewöhnung des vestibulären Systems gewertet. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse sprechen für die Hypothese, daß das Eintreten eines Gewöhnungseffektes unter der Einwirkung binauraler labyrinthärer Reize deutlicher und länger ist, als unter der Einwirkung monauraler labyrinthärer Reize, wobei die Reizstärke unter Umständen ebenfalls eine wesentliche Rolle spielt.

EINLEITUNG

Wiederholte Beschleunigungsreize führen zur Entstehung einer allgemeinen Abnahme der Nystagmusreaktion die sich durch das Absinken der Werte für Schlagzahl, Amplitude und der Geschwindigkeit der langsamen *Schlagphase* ausser *Beim Menschen ist diese Reaktionsverminderung* (response decline) erstmals 1920 von Griffith beschrieben und später von weiteren Autoren bestätigt worden (Dodge 1923, Aschan 1954, Fluor & Mendel 1963, Maspétiol *et al.* 1965). Im Tierversuch haben Griffith (1920), Maxwell, Burke & Reston (1922), Lumpkin (1927), Mowrer (1931) sowie Hood & Pfaltz (1954) dasselbe Phänomen nachgewiesen.

Diese Reaktionsverminderung ist nicht Folge einer Anpassung (Adaptation) oder Ermüdung (Fatigue) des vestibulären Endorgans sondern wahrscheinlich Folge eines Integrationsprozesses in höheren Gehirnzentren (Hood & Pfaltz, 1954) welcher als Gewöhnung (Habituation) bezeichnet wird. Thorpe (1950) definiert die Gewöhnung wie folgt: Es handelt sich um einen Lernvorgang der dazu dient nicht auf Reize zu reagieren, welche für den Organismus bedeutungslos sind. Es wird eine besondere Aktivität des Zentralnervensystems angenommen die darauf hinzielt, angeborene Reaktionen auf verhältnismässig primitive Reize, vor allem solche die als potentielle Warnsignale dienen können zu unterdrücken. Das Ausbleiben der Reizantwort tritt jedoch nur unter der Voraussetzung ein, dass die Reize über längere Zeit auf den Organismus einwirken ohne dass die von ihnen angekündigte schädigende Wirkung eintritt.

Während das Eintreten einer Gewöhnung mittels wiederholter bidirektionaler Beschleunigungsreize als erwiesen betrachtet werden darf, gehen die Ansichten hinsichtlich der Wirksamkeit wiederholt aufeinanderfolgender thermischer Labyrinthreize für das Zustandekommen einer Gewöhnung auseinander. Beim Menschen ist der Nachweis der Abnahme der thermisch ausgelösten Nystagmusreaktion teilweise erbracht worden. Hamersma (1957), Forssman, Henriksson & Dolowitz (1963), Maspétiol *et al.* (1963), Fluor & Mendel (1963). Im Tierversuch haben Henriksson, Kohut & Fernández (1961) bei der Katze mittels wiederholter ein- und doppelseitiger thermischer Labyrinthreizungen das Eintreten eines Gewöhnungseffektes des kalorischen Nystagmus zeigen können. Dagegen konnten Hood & Pfaltz (1954) bei ihren Versuchen an Kaninchen keine längerdauernde Reaktionsverminderung im Sinne eines Gewöhnungseffektes nachweisen. Von Arx (1964) hat in einer vorläufigen Mitteilung diese Befunde beim Menschen teilweise bestätigt.

Das Ausbleiben der Gewöhnung nach wiederholten einseitigen thermischen Reizungen wurde hypothetisch dadurch zu erklären versucht, dass diese Änderung der vestibulären Reizantwort nur nach binauraler Reizung der vestibulären Endorgane eintreten kann, eine Voraussetzung die le-

diglich für die Drehprüfung, nicht aber für die konventionelle thermische Labrynthuntersuchung erfüllt ist.

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, die folgenden Fragen experimentell zu überprüfen

1) Kann bei einer normalen Versuchsperson mittels wiederholter auf einanderfolgender gleichsinniger Accelerationsreize auch die Gewöhnung in einer einzigen Nystagmusrichtung erzielt werden im Sinne eines typischen Rückganges der Reizantwort (response decline?)

2) Ist es möglich, beim Menschen auch mittels wiederholt aufeinander folgender monauraler thermischer Reize eine Gewöhnung herbeizuführen im Sinne des genannten Rückganges der Reizantwort

3) Kann ein durch rotatorische Reize erzielter Gewöhnungseffekt durch nachfolgende thermische Labrynthreize aufgehoben oder umgekehrt werden

4) Besteht ein Unterschied hinsichtlich der Änderung der Reaktionsgrösse eines durch wiederholte aufeinanderfolgende thermische Labrynthreizungen ausgelösten Nystagmus, wenn die Reizung einmal monaural das andere Mal binaural aber gleichsinnig durchgeführt wird. Mit anderen Worten ist das Eintreten eines Gewöhnungseffektes tatsächlich an die Verwendung binaural einwirkender Reize gebunden

VERSUCHSANORDNUNG UND PRÜFUNGSMETHODEN

12 ohrgesunde Versuchspersonen im Alter zwischen 24 und 30 Jahren (10 ♂ 5 ♀) wurden in zwei Gruppen eingeteilt und folgenden Prüfungen unterzogen

1) Gruppe A (6 Versuchspersonen)

Test I Rotatorischer und kalorischer Vorversuch (Acceleration 10 /Sek.² nach rechts, anschließend Verzögerung 10 /Sek. bis zum Stillstand. Dann entprechende Acceleration nach links mit nachfolgender Deceleration. Zwischen den einzelnen Beschleunigungs und Verzögerungsreizen Intervall von 60 Sekunden kalorische Prüfung nach Hallpike)

Test II 1 Woche später 10 aufeinanderfolgende Beschleunigungen (5 /Sek. während 10 Sekunden mit nachfolgender Verzögerung von 0,25 /Sek. während 200 Sekunden) nach rechts zur Gewöhnung des Rechtsnystagmus (richtungskonstante Beschleunigung reizung)

Test III Wiederholung der rotatorischen und thermischen Labrynthprüfung analog Test I

Test IV 1 Woche später 10 aufeinanderfolgende monaurale thermische Labrynthreizungen, entweder mit 30 C rechts oder mit 44 C links während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Linksnystagmus

Test V Wiederholung der rotatorischen und kalorischen Labrynthprüfung analog Test I

TABELLE I Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus

Parameter: Kulminationswert für Schlagzahl

Test	H	B	E	S	K _M	K _H	R	G	E	K	F	B	S	M
1	15	4	14	9	11	7	9	6	4	11	14	5	109	9,1
2	5	8	15	9	9	10	12	9	3	7	11	2	100	8,3
3	12	8	15	10	10	9	14	7	6	11	9	2	111	9,3
4	4	9	11	10	9	5	11	13	8	4 ^b	13	8	95	9
5	4	6	12	12	8	8	7	10	2	16	10	3	98	8,2
6	4	6	12	10	10	13	10	11	5	8	15	2	106	8,9
7	3	7	18	5	6	10	17	8	10	13	14	8	116	9,7
8	4	8	17	7	—	14	15	8	10	10	17	8	121	10,1
9	5	6	16	8	9	5	12	8	3	13	22	8	112	9,3
10	5	4	14	18 ^a	16 ^a	8	—	8	8	10	15	11	124	10,3
11	9	6	15	—	—	15	—	4	8	9	16	—	85	9,4
12 ^a	10 ^a	13 ^a	18 ^a	—	—	18 ^a	—	20 ^a	4	14	22 ^a	6 ^a	131	14,6

^a 2 Wochen nach Gewöhnung^b Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von > 1 Woche.

2) Gruppe B (6 Versuchspersonen)

Die Versuchsanordnung unterscheidet sich von Gruppe A lediglich in der Hinsicht als mittels rotatorischer Reizung zuerst der Linkanystagmus, mittels thermischer Reizung anschliessend der Rechtanystagmus zu beeinflussen versucht wird.

3) Gruppe C (3 Versuchspersonen)

Test I Vollständige rotatorische und kalorische Prüfung analog Gruppe A und B

Test II 8 hintereinanderfolgende binaural durchgeführte thermische Labyrinthreizungen (30 C rechts und gleichzeitig 44 C links während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Linkanystagmus, oder 30 C links und gleichzeitig 44 C rechts während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Rechtanystagmus)

Test III 1 Woche nach Test II Wiederholung der vollständigen rotatorischen und kalorischen Labyrinthprüfung wie in Test I

4) Technische Daten

- 1) Kalorische Prüfung nach Hallpike (im Dunkeln — ohne Fixation)
- 2) Rotatorische Prüfung mit elektronisch gesteuertem Drehstuhl (Modell Hallpike-Frenckner) (im Dunkeln — ohne Fixation)
- 3) Photoelektrische Nystagmusregistrierung nach Richter-Pfaltz, RC-Verstärker und Schrelbssystem Modell ECM Zeltkonstante der Registrierung 0,1 Sekunden

TABELLE 2 Die Wirkung wiederholter einseitig richtungsconstanter Beschleunigungsreize auf den peristimulatoischen Nystagmus.

Parameter Gesamt Schlagzahl

Test	H	B	L	S	K _g	K _h	N	Π	Σ	K	P	H	S	M
1	20	7	57	51	19	13	22	12	16	17	47	8	268	21
2	18	14	41	82	25	18	23	18	10	11	27	4	286	23,8
3	20	7	39	44	16	18	27	15	12	13	34	6	253	21,1
4	12	15	18	63	18	7	28	23	10	5	36	7	242	20,2
5	12	8	41	74	17	10	18	20	7	25	38	7	277	23,1
6	9	11	40	81	18	23	18	20	13	15	38	3	244	20,3
7	10	12	50	10	12	25	28	15	18	22	35	9	246	20,5
8	15	9	44	15	14	28	28	14	19	18	29	11	242	20,2
9	18	16	45	46	22	8	24	14	14	18	38	9	267	22,3
10	13	8	40	31	33 ^a	18	12 ^a	13	16	17	27	20	263	22,1
11	12	8	89	—	—	87	—	7	7	14	83	11	191	21,6
12	25 ^a	16 ^a	45 ^a	—	—	42 ^a	—	49 ^a	20 ^a	30 ^a	63 ^a	10 ^a	309	34,3

2 Wochen nach Genösung.

Italien: Zahlen bedeuten 1 Versuch von > 1 Woche

3) Auswertung der Untersuchungsergebnisse

a) Rotatorische Prüfung Als Parameter wurden verwendet Gesamt Schlagzahl pro Reaktion, Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude

Die Variationsbreite dieser Bezugsgrößen ist so klein (Pfaltz, 1963) das sie sich als Parameter zur quantitativen Beurteilung der maximalen Nystagmusreaktion während der sogenannten Kulminationsphase eignen (maximum intensität) und zuverlässige Auskunft über die Stärke der vestibulären Reizantwort zu geben vermögen.

b) Thermische Labyrinthprüfung Um einen Vergleich mit der durch rotatorische Reizung ausgelösten Nystagmusreaktion ziehen zu können, wurden wiederum die folgenden Parameter für die Beurteilung verwendet Gesamt Schlagzahl pro Reaktion, Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude zur Erfassung der maximalen vestibulären Reizantwort (Pfaltz & Gulek 1963)

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

A Der Einfluss wiederholter richtungsconstanter Beschleunigungsreize auf den peristimulatoischen Drehnystagmus

1) Wie aus Tabellen 1-3 hervorgeht kann für alle Parameter eine statistisch signifikante (Varianzanalyse nach Fisher $P < 0,01$) Reaktionsverminderung festgestellt werden. Diese dauert jedoch bei der Mehrzahl der Versuchspersonen nicht länger als 1 Woche an.

TABELLE 1 Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus

Parameter Kulminationswert für Schlagzahl

Test	H	M	E	S	K _M	K _H	R	G	E	K	F	B	S	M
1	15	4	14	9	11	7	9	6	4	11	14	5	109	9,1
2	8	8	15	9	9	10	12	9	3	7	11	2	100	8,3
3	12	6	15	10	10	8	14	7	6	11	9	2	111	9,3
4	4	9	11	10	9	5	11	13	3	4 ^b	13	3	95	7,9
5	4	6	12	12	8	8	7	10	2	16	10	3	98	8,2
6	4	6	12	10	10	13	10	11	5	8	15	2	106	8,8
7	3	7	18	5	6	10	17	8	10	13	14	5	116	9,7
8	4	6	17	7	7	14	15	9	10	10	17	5	121	10,1
9	5	11	16	8	9	5	1	8	3	13	22	5	112	9,3
10	5	4	14	18 ^a	18 ^a	8	7 ^a	8	6	10	13	11	124	10,3
11	9	6	15	—	—	15	—	4	3	9	16	7	85	8,4
12 ^a	16	13 ^a	15 ^a	—	—	18 ^a	—	20 ^a	4	14 ^a	22 ^a	5 ^a	131	14,6

2 Wochen nach Gewöhnung

^b Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von > 1 Woche.

2) Gruppe B (6 Versuchspersonen)

Die Versuchsanordnung unterscheidet sich von Gruppe A lediglich in der Hinsicht, als mittels rotatorischer Reizung zuerst der Linksnystagmus, mittels thermischer Reizung anschliessend der Rechtsnystagmus zu beeinflussen versucht wird

3) Gruppe C (3 Versuchspersonen)

Test I Vollständige rotatorische und kalorische Prüfung analog Gruppe A und B

Test II 8 hintereinanderfolgende binaural durchgeführte thermische Labyrinthreizungen (30 C rechts und gleichzeitig 44 C links während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Linksnystagmus, oder 30 C links und gleichzeitig 44 C rechts während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Rechtsnystagmus)

Test III 1 Woche nach Test II Wiederholung der vollständigen rotatorischen und kalorischen Labyrinthprüfung wie in Test I

4) Technische Daten

- 1) Kalorische Prüfung nach Hallpike (im Dunkeln — ohne Fixation)
- 2) Rotatorische Prüfung mit elektronisch gesteuertem Drehstuhl (Modell Hallpike-Frenckner) (im Dunkeln — ohne Fixation)
- 3) Photoelektrische Nystagmusregistrierung nach Richter-Pfaltz, RC-Verstärker und Schreibsystem Modell ECM Zeitkonstante der Registrierung 0,1 Sekunden.

TABELLE 2 Die Wirkung wiederholter einseitig richtungsconstanter Beschleunigung auf den peristimulatorischen Nystagmus

Parameter Gesamtschlagzahl

Test	H	W	E	S	K _W	h	R	G	L	K	F	W	S	W
1	29	7	57	81	19	13	22	12	16	17	47	8	288	24
2	13	14	41	63	25	18	25	18	10	11	37	4	286	22,5
3	20	7	39	44	16	18	27	15	12	15	24	8	253	21,1
4	13	15	19	63	15	7	25	25	10	3	36	7	242	20,2
5	12	8	41	74	17	10	18	20	7	25	38	7	277	23,1
6	9	11	40	51	18	35	18	20	18	18	38	3	244	20,3
7	10	12	50	10	13	25	25	15	18	22	35	9	246	20,5
8	13	9	44	15	14	28	28	14	19	18	29	11	242	20,2
9	12	16	45	46	23	8	24	14	14	18	39	9	267	22,3
10	13	8	49	51	23 ^a	15	12 ^a	13	16	17	27	20	255	22,1
11	12	8	50	—	—	3	—	7	7	14	23	11	194	21,5
12	35	15 ^a	43 ^a	—	—	42 ^a	—	49 ^a	20 ^a	30 ^a	63 ^a	10 ^a	309	24,3

2 Wochen nach Gewöhnung.

fettgedruckt Zahlen bedeuten 1 Intervall von > 1 Woche

1) Auswertung der Untersuchungsbefunde

a) *Rotatorische Prüfung* Als Parameter wurden verwendet Gesamt schlagzahl pro Reaktion, Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude

Die Variationsbreite dieser Bezugsgrößen ist so klein (Pfaltz, 1963) dass sie sich als Parameter zur quantitativen Beurteilung der maximalen Nystagmusreaktion während der sogenannten Kulminationsphase eignen (*maximum intensity*) und zuverlässige Auskunft über die Stärke der vestibulären Reizantwort zu geben vermögen.

b) *Thermische Labyrinthprüfung* Um einen Vergleich mit der durch rotatorische Reizung ausgelosten Nystagmusreaktion ziehen zu können, wurden wiederum die folgenden Parameter für die Beurteilung verwendet: Gesamt schlagzahl pro Reaktion, Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude zur Erfassung der maximalen vestibulären Reizantwort (Pfaltz & Culek 1963)

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

A Der Einfluss wiederholter richtungsconstanter Beschleunigung auf den peristimulatorischen Drehnystagmus

1) Wie aus Tabellen 1-3 hervorgeht, kann für alle Parameter eine statistisch signifikante (Varianzanalyse nach Fisher $P < 0.01$) Reaktionsverminderung festgestellt werden. Diese dauert jedoch bei der Mehrzahl der Versuchspersonen nicht länger als 1 Woche an

TABELLE 3 Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus

Parameter- Kulminationswert für Amplitude

Test	H	B	E	S	K _M	K _R	R	G	E	K	F	B	S	N
1	33	11	28	14	12		12	10	5	46	39	10	227	13,9
2	12	17	22	18	14	13	12	13	5	12	21	8	161	13,4
3	27	12	25	11	18	9	15	11	8	12	8	2	158	13,2
4	4	22	18	8	15	0	13	12	4	0 ^b	20	8	134	11,2
5	6	12	45	15	15	7	12	12	3	32	13	11	183	13,2
6	7	8	38	15	9	12	11	9	8	14	29	5	160	13,3
7	3	3	54	4	14	8	15	13	8	15	25	9	171	14,3
8	4	0	28	4	10	14	16	15	4	18	11	10	157	13,1
9	5	4	45	1	9	3	17	13	4	22	33	9	16	14,7
10	5	*	20	31	15 ^a	8	10 ^a	13	4	21	33	20	189	13,8
11			68	—	—	30		9	4	10	26 ^a	13	168	18,
12 ^a	21	14	23 ^a	—	—	36 ^a		3 ^a	8 ^a	14	66 ^a	6 ^a	203	22,8

2 Wochen nach Gewöhnung

^b Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

2) Die einseitige richtungskonstante Beeinflussung des perstimulatorischen Drehnystagmus durch wiederholte Beschleunigungsreize kann nicht nur durch das Auftreten einer absoluten Abnahme der Nystagmusreaktion (response decline) bestätigt werden sondern auch durch den Nachweis einer Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus. Im Idealfall ist dieses Verhältnis ausgeglichen (1:1) jedoch haben statistische Untersuchungen ergeben dass bei jedem Menschen eine bestimmte Nystagmusrichtung dominiert. Mit anderen Worten, es besteht ein *richtungskonstantes physiologisches Nystagmus Richtungsüberwiegen* (Pfaltz, 1957 1963 Pfaltz & Pfaltz, 1963) dieses kann sowohl durch die kalorische als auch durch die rotatorische und galvanische Prüfung nachgewiesen werden.

Wie aus Fig. 1a+1b zu ersehen ist besteht die Möglichkeit durch Einwirkung wiederholter aufeinanderfolgender richtungskonstanter Beschleunigungsreize das Verhältnis zwischen Rechts- und Linksnystagmus in dem Sinne zu ändern dass ein Richtungsüberwiegen zu derjenigen Seite entsteht die der Richtung des Beschleunigungsreizes entgegengesetzt ist.

3) Die oben beschriebene Erscheinung kann im Gegensatz zur *Nystagmus Reaktionsverminderung* länger als zwei Wochen im Anschluss an die aufeinanderfolgenden Reizversuche nachgewiesen werden der nachfolgende gegensinnige monaurale thermische Reizversuch bewirkt keine Umkehr des Nystagmus Richtungsüberwiegens. Als genauester Parameter ist der Kulminationswert für die Schlagzahl zu nennen.

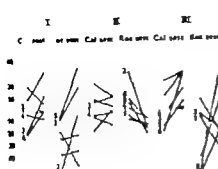


Fig. 1 A

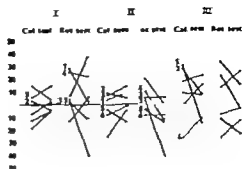


Fig. 1 B

Fig. 1 A Habituation des kalorischen und rotatorischen Nystagmus mit 12 wiederholten einseitig-richtungskonstanter Beschleunigungsreize. B Die mit 1-4 markierten Geraden stellen die Verbindungen zwischen Ausgangswert (Test I) und Endwert nach wiederholter Beschleunigung (Test III) dar. Diese Verbindungen drücken den Unterschied zwischen Rechts- und Links-nystagmus in % der Gesamtreaktion aus. Ein Absinken der Geraden (von $+$ nach $-$) bedeutet einen Gewöhnungseffekt (I + B, II Rot. Test) ein Hin- und Herbewegen oder in den Anstieg ($-$ nach $+$) hingegen die Abnahme eines solchen. Parameter Gesamt Schlagzahl = I. K. Eliminationswert für Schlagzahl = II. Eliminationswert für Amplitude = III.

B Der Einfluss wiederholter monauraler richtungskonstanter thermischer Labrintreize auf den kalorischen Nystagmus

1) Wie aus Tabellen 4-6 hervorgeht, kann auch nach wiederholter monauraler thermischer Labrintreizung für alle Parameter eine statistisch signifikante Nystagmus-Reaktionsverminderung beobachtet werden.

TABELLE 4 Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungskonstanter thermischer Labrintreize auf den kalorischen Nystagmus.

Parameter Eliminationswert für Schlagzahl

Test	R	G	L	K	I	II	B	E	K	S	II	S	M	
1	7 ⁰	9	6	18	9	5	10	8	12	12	8	9	107	8,9
2	18	18		11	11		12	7	11	14	14	7	124	10,3
3	18	7	10	12	17	10	12	7	10	12	10	5	124	10,3
4	8	5	6	9	12	12	9	7	12	12	11	6	112	9,3
5	11	4	5	11	11	11	9	6	12	9	12	4	103	8,8
6	17	4	6	13	12	9	10	7	11	12	10	5	117	9,8
7	20	4	6	12	12	7	12	6	4	12	8	5	108	9
8	10	4	7	13	10	6	12		5	11	10	4	102	8,5
9	11	4	8	11	11	9	10	5	4	10	10	5	105	9
10	11	9	9	10	12	8	8	5	8	10	10	4	109	9,3
11	1	6	11	12	12	8	9		14	12	12	6	118	9,7
12	9	11	6	12	14	6	9	8		12	8	6	102	8,5
13	15						9					8	30	10

Italienisch: Zahlen bedeuten Intervall von > 1 Woche

TABELLE 3 Die Wirkung wiederholter einseitig richtungsconstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus

Parameter: Kulminationswert für Amplitude

Test	H	B	E	S	K _M	K _N	R	G	L	K	F	B	S	M
1	33	11	28	14	12	7	12	10	5	46	39	10	22 [*]	13,9
2	12	17	22	18	14	13	12	13	5	12	21	2	161	13,1
3	27	12	25	11	18	9	15	11	8	12	8	2	158	13,2
4	4	22	18	6	15	11	13	12	4	6 ^b	20	8	134	11,2
5	6	12	45	15	15	7	12	12	3	32	13	11	183	15,3
6	7	11	38	15	9	12	11	9	5	14	29	5	160	13,3
7	3	3	54	4	14	8	15	13	8	15	25	9	171	14,3
8	4	9	28	4	10	14	16	15	4	11	25	10	157	13,1
9	5	4	45	12	9	3	17	13	4	22	33	9	16	14,7
10	5	*	99	31	15 ^b	6	10 ^b	13	4	21	22	20	189	15,3
11		*	66	—	—	30		9	5	16	20 ^b	13	168	18,
12 ^a	21	14	23 ^a	—	—	36 ^a		37 ^a	8 ^a	14 ^a	66 ^a	6 ^a	205	22,3

2 Wochen nach Gewöhnung.

^b Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

2) Die einseitige richtungsconstante Beeinflussung des perstimulatorischen Drehnystagmus durch wiederholte Beschleunigungsreize kann nicht nur durch das Auftreten einer absoluten Abnahme der Nystagmusreaktion (response decline) bestätigt werden sondern auch durch den Nachweis einer Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts und Linksnystagmus. Im Idealfall ist dieses Verhältnis ausgeglichen (1:1) jedoch haben statistische Untersuchungen ergeben dass bei jedem Menschen eine bestimmte Nystagmusrichtung dominiert. Mit anderen Worten, es besteht ein richtungsconstantes physiologisches Nystagmus Richtungsüberwiegen (Pfaltz, 1957 1963 Pfaltz & Pfaltz, 1963) dieses kann sowohl durch die kalorische als auch durch die rotatorische und galvanische Prüfung nachgewiesen werden.

Wie aus Fig. 1a+1b zu ersehen ist besteht die Möglichkeit durch Einwirkung wiederholter aufeinanderfolgender richtungsconstanter Beschleunigungsreize das Verhältnis zwischen Rechts und Linksnystagmus in dem Sinne zu ändern dass ein Richtungsüberwiegen zu derjenigen Seite entsteht, die der Richtung des Beschleunigungsreizes entgegengesetzt ist.

3) Die oben beschriebene Erscheinung kann im Gegensatz zur Nystagmus Reaktionsverminderung länger als zwei Wochen im Anschluss an die aufeinanderfolgenden Reizversuche nachgewiesen werden der nachfolgende gegensinnige monaurale thermische Reizversuch bewirkt keine Umkehr des Nystagmus Richtungsüberwiegens. Als genauester Parameter ist der Kulminationswert für die Schlagzahl zu nennen.

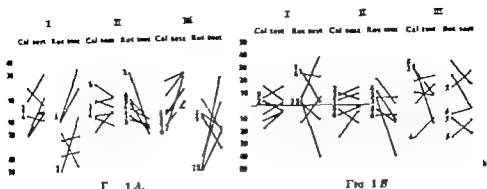


Fig. 1 A Habituation des kalorischen und rotatorischen Nystagmus mit 12 wiederholter einseitig-richtig konstanter Beschleunigungsreize B Die mit Nummern (Versuchspersonen, 1-4) bezeichneten Geraden stellen die Verbindungen zwischen Ausgangswert (Test I) und Endwert nach wiederholter Beschleunigung (Test III) da. Diese Bezeichnungen drücken den Unterschied zwischen Rechts- und Linksnystagmus, in % der Gesamtreaktion ausgedrückt. Ein Abweichen der Geraden (von $+$ nach $-$) bedeutet einen Gewöhnungseffekt (A+B, II R L Test). $+$ Horizontaler Verlauf oder ein Anstieg ($-$ nach $+$) hingegen das Ausbleiben eines solchen. Parameter: Gesamtschlagzahl = L, K Eliminationswerte (6 Schl. Zahl) II Kulminationswert für Amplitude = III.

B Der Einfluss wiederholter monauraler richtungsconstanter thermischer Labrynthreize auf den kalorischen Nystagmus

1) Wie aus Tabellen 4-6 hervorgeht, kann auch nach wiederholter monauraler thermischer Labrynthreize für alle Parameter eine statistisch signifikante Nystagmus-Reaktionsverminderung beobachtet werden

TABELLE 4 Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungsconstanter thermischer Labrynthreize auf den kalorischen Nystagmus.

Parameter: Kulminationswert für Schlagzahl

Test II	G	F	A	P	D	H	B	C	K	S	K	S	H	
1	7 ⁴	9	8	13	9	3	10	6	12	12	9	9	10	8,9
2	12	12	8	11	11		1	7	11	10	10	7	121	10,3
3	12	7	10	12	17	10	12	7	10	12	10	5	121	10,3
4	8	5	8	9	13	12	9	7	12	12	11	6	112	9,3
5	11	4	5	11	11	11	9	6	12	9	12	4	103	8,8
6	17	4	6	13	13	9	10	7	11	12	10	5	11	10,1
7	20	4	6	12	12	7	12	6	4	12	3	11	102	9
8	10	4	7	13	10	6	13	7	5	11	10	4	102	8,5
9	11	4	8	11	11	9	10	5	4	10	10	5	103	9
10	11	9	9	10	12	6	8	5	6	10	10	4	100	8,3
11	1	6	11	12	12		9	7	11	10	12	6	116	9,7
12	9	11	6	12	14	6	9	6		13	8	6	102	8,5
13	13						9					8	30	10

1) gedruckt 7 klein beduten Intervall von > 1 Woche

TABELLE 5 Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus

Parameter Gesamtschlagzahl

Test	R	G	E	K	F	B	H	M	E	K	S	K	S	M
1	108 ^a	117	116	118	183	93	151	69	83.1	229	238	17	199 ^a	166.4
2	19	137	198	18	181	114	266	121	379	303	190	78	2232	157.7
3	175	52	168	201	239	111	220	103	174	203	216	6	2068	172.3
4	156	51	133	135	224	124	166	104	267	165	222	73	1820	151.7
5	123	25	88	134	198	125	195	55	205	127	192	70	1537	123.1
6	228	25	84	165	190	106	197	63	273	136	203	61	1730	144.3
7	208	21	163	156	167	81	211	64	135	133	38	43	1362	113.5
8	172	34	83	142	106	98	244	58	73	118	84	45	1257	104.8
9	158	29	108	146	179	88	187	54	72	116	86	30	1253	104.4
10	159	57	131	124	157	83	134	50	89	122	93	62	1261	105.1
11	140	89	109	11	163	86	168	53	345	88	79	39	1426	118.8
12	16	93	86	142	251	99	176	107		220	118	8	1509	123.8
13	183						160					184	527	175.7

Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

Jedoch dauert sie in der Regel ebenfalls nicht länger als 1 Woche an. Die statistische Auswertung der Untersuchungsbefunde ergibt eine signifikante Veränderung im Sinne einer progressiven Abnahme der Bezugswerte für die Nystagmusreaktion (Varianzanalyse nach Fischer $P < 0.01$) im Laufe des Versuches

TABELLE 6 Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus

Parameter Kulminationswert für Amplitude

Test	R	G	E	K	F	B	H	B	E	K	S	K	S	M
1	15	6	10	55	29	19	40	3	50	53	23	40	358	29.8
2	76	33	11	18	33	14	46	40	27	48	19	6	385	32.1
3	1	14	20	24	120	38	19	10	22	33	23	10	404	33.7
4	22	8	10	18	84	24	30	12	21	18	23	8	278	23.3
5	31	4	4	19	70	28	30	11	17	12	18	6	250	20.8
6	28	4	5	25	70	18	24	13	22	12	18	6	245	20.4
7	40	4	8	28	52	14	88	9	4	12	8	6	213	17.8
8	55	3	11	45	78	12	32	12	4	13	13	6	284	23.7
9	72	4	14	22	90	9	19	8	11	10	12	8	271	22.6
10	88	12	12	26	98	9	16	7	5	9	12	4	258	21.5
11	35	8	14	19	90	10	18	7	28	16	8	6	253	21.1
12	41	13	7	18	70	12	1	14		18	9		221	20.1
13	17						19					6	42	14

Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

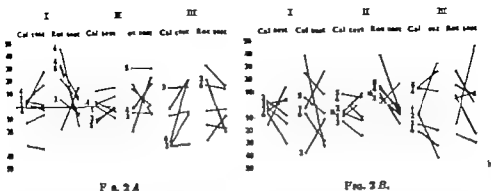


Fig. 2 A

Fig. 2 B.

Fig. 2. 1) Habituation des kalorischen und rotatorischen Nystagmus mit 11 wiederholter einseitiger thermischer Labirinthreize B. Die mit K nummern (Kochapersonen 1-4) bezeichneten Geraden stellen die Verläufe gleichbleibend zwischen Ausgangswert (Test I) und Endwert nach wiederholter thermischer Reizung (Test V) dar. Der Wert unterhalb zwischen Links- und Rechtynystagmus in % der Gesamtreaktion. Es kann kein Gewöhnungseffekt nachgewiesen werden. Parameter: Gesamtschlagzahl = I K Limitationswert für Schlagzahl = II K Limitationswert für Amplitude = III

2) Gelegentlich kann während des Versuches nach einigen Reizungen das Auftreten einer Dyarrhythmie im Nystagmusablauf beobachtet werden wie dies bereits Fluor & Mendel (1963) sowie Forsman, Henriksson & Dolowitz (1963) nachgewiesen haben.

3) Eine Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksynystagmus kann im Gegensatz zur wiederholten Drehreizung nicht mittels aufeinanderfolgender monauraler thermischer Reize erzielt werden.

4) Ein Vergleich der Mittelwerte der Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksynystagmus ergibt innerhalb der beiden Gruppen (monaurale thermische Reizung — binaurale rotatorische Reizung) einen statistisch signifikanten Unterschied im *t*-Test ($P < 0,05$).

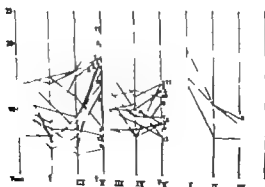


Fig. 3 A.

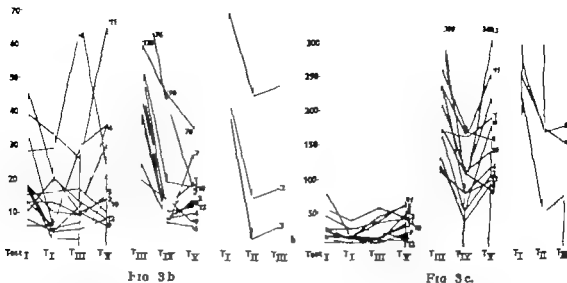


Fig 3 Gegenüberstellung der Wirkung wiederholter rotatorischer (T_R) und thermischer ($T_R + T_T$) (monaural+binaural) Labyrinthreize auf den rotatorischen und kalorischen Nystagmus (Response-Decline Phänomen) bei 12 Versuchspersonen Parameter Kulminationswert für Schlagzahl (Fig 3a) Kulminationswert für Amplitude (Fig 3b) Gesamtschlagzahl (Fig 3c)

C Der Einfluss wiederholter binauraler richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus

1) Wie bei der monauralen Reizmethode kann durch gleichsinnige richtungskonstante thermische Reizung beider Labyrinthe eine deutliche Abnahme der Nystagmusreaktion für sämtliche Parameter nachgewiesen werden (vergl Fig 3a-c) Diese Erscheinung bleibt länger als 1 Woche

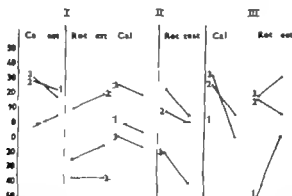


Fig 4 Habituellen des kalorischen und rotatorischen Nystagmus mittel wiederholter binauraler thermischer Labyrinthreize III mit Nummern (1-3) bezeichneten Gruppenteil und Verbindungslinie zwischen Ausgangswert (Test I) und Endwert nach wiederholter Reizung (Test III) dar Dies Bezugswerte drücken wiederum (vgl Fig 1+2) den Unterschied zwischen Rechts- und Linksnystagmus (% d Gesamtreaktion) aus. Ein Absinken von $+$ \rightarrow $-$ bedeutet einen positiven Gewöhnungseffekt (II kal + Rot Test, III kal. Test) Parameter Gesamtschlagzahl = I Kulminationswert II Schlagzahl - III Kulminationswerte III Amplitude

nach der Durchführung des Versuches bestehen und ist deutlicher ausgeprägt als nach wiederholter monauraler Stimulation

2) Gleichzeitig wird das Verhältnis zwischen Rechts- und Linksnystagmus merklich verschoben zugunsten desjenigen Nystagmus, bei dem durch die binaurale thermische Reizung keine Abnahme seiner Reaktionsgrösse erzwungen worden ist (vergl. Fig. 4)

DISKUSSION

Verwenden wir für die Beurteilung der Gewöhnung des vestibulären Systems als Kriterium den Nachweis einer kontinuierlichen, längerdauernden Abnahme der Nystagmusreaktion, so kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungsbefunde in erster Linie für die binaurale thermische labyrinthreizung ein deutlicher und konstanter Gewöhnungseffekt nachgewiesen werden, in zweiter Linie auch für die binaurale richtungskonstante Beschleunigungsreizung und erst in letzter Linie für die monaurale thermische Stimulationsmethode

Im Gegensatz zur konventionellen richtungswechselnden Drehprüfung, bei der die Grösse und Einwirkungsdauer der Beschleunigungsreize in beiden Richtungen identisch sind, gelingt es mittels der oben beschriebenen einseitig-richtungskonstanten Beschleunigung weder in einer noch in beiden Richtungen eine längerdauernde konstante Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Dasselbe gilt auch für die monaurale thermische Reizung (vergl. Tab. 1-5)

Die von uns beobachtete zeitliche Verkürzung des Gewöhnungseffektes, welche sowohl nach einseitig-richtungskonstanter Beschleunigung als auch nach monauraler thermischer Reizung auftritt, könnte vielleicht dadurch erklärt werden, da ν bei dieser Versuchsanordnung die Stärke des Reizes insofern ungenügend ist, als sie nur in der Richtung des einen Nystagmus einwirkt. Weitere Untersuchungen werden deshalb notwendig sein, um diese Frage abzuklären.

Der Nachweis eines längerdauernden Gewöhnungseffektes nach Durchführung des binauralen thermischen Reizversuches und die zeitliche Verkürzung des ersteren nach den monauralen Stimulationsexperimenten könnte hi zu einem gewissen Grade für die Richtigkeit der Hypothese sprechen, da ν ein Gewöhnungseffekt im Sinne einer längerdauernden Abnahme der Nystagmusreaktion an eine binaural angreifende Reizung des vestibulären Systems gebunden ist wie wir dies schon früher auf Grund theoretischer Überlegungen in Erwägung gezogen haben (Hood & Pfaltz, 1934). Andererseits muss auch die Reizstärke als ursächlicher Faktor mit in Betracht gezogen werden wie auf bereits Fluor & Mendel aufmerksam gemacht haben (1963) (vergl. T. II, 7)

Ein weiterer Unterschied in der Wirkungsweise monauraler thermischer Reize einerseits, sowie binauraler thermischer und rotatorischer Reize

TABELLE 7 Die Wirkung wiederholter doppelseitiger richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus

Test	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Parameter: Kulminationswert für Schlagzahl									
1 HO	10	12	15	16	11	12	14	11	8
2. HA	10	15	19	18	11	9	18	11	9
3 KO	9	11	14	13	16	9	11	6	6
S	29	38	48	37	38	30	43	28	23
M	9.6	12.6	16	12.3	12.6	10	14.3	9.3	7.6
Parameter: Kulminationswert für Amplitude									
1 HO	32	120	140	155	95	105	100	90	100
2. HA	19	74	90	90	16	18	0	27	33
3 KO	25	90	84	40	50	14	13	4	12
S	76	184	314	285	10	137	183	121	145
M	25	61	104	95	56	46	61	40	48
Parameter: Gesamtschlagzahl									
1 HO	180	230	250	260	170	210	185	175	155
2. HA	148	215	275	245	115	120	235	10	180
3 KO	200	195	220	215	225	170	130	50	5
S	525	640	745	720	510	500	570	385	410
M	1.5	213	248	240	170	166	190	132	136

Zwischen Test 8 und 9 Intervall von >1 Woche

andererseits kann auch durch die Beeinflussung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts und Linksnystagmus aufgedeckt werden. Monaural angreifende thermische Reize führen nach unseren Beobachtungen nie zu einer konstanten Verschiebung des Nystagmusgleichgewichtes im Sinne eines Richtungsüberwiegens zur nichtgereizten Seite im Gegensatz dazu tritt jedoch sowohl bei einseitig richtungskonstanter Beschleunigung als auch bei binaural gleichsinniger thermischer Labyrinthreizung eine Verschiebung des Nystagmusgleichgewichtes ein im Sinne eines Richtungsüberwiegens zur Gegenseite (vergl. Fig. 3a-c und 4). Dieses experimentell hervorgerufene Nystagmus Richtungsüberwiegen kann über längere Zeit nachgewiesen werden und darf wenn wir der Definition von Thorpe folgen ebenfalls als Ausdruck eines *entralen Lernvorganges* im Sinne der Gewöhnung ausgelegt werden. Da es sich dabei in beiden Fällen um die Folge einer binaural angreifenden Reizung des vestibulären Systems handelt spricht auch diese Beobachtung zugunsten der Hypothese, dass die Gewöhnung des vestibulären Systems unter der Einwirkung binaural angreifender labyrinthärer Reize deutlicher und während längerer Dauer in Erscheinung tritt als nach der Einwirkung monauraler labyrinthärer Reize.

Die von uns zur Beurteilung der Nystagmusreaktion verwendeten Parameter 1. Gesamtschlagzahl 2. Kulminationswert für Schlagzahl 3. Kulminationswert für Amplitude erwiesen sich als ebenso zuverlässiger Maßstab wie die von anderen Autoren verwendete maximale Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase.

Die eingangs erwähnten Fragen können wie folgt beantwortet werden

- 1) Die mittels gleichmäßig richtungskonstanter Beschleunigungsreize erzielte Abnahme der Nystagmusreaktion (response decline) ist von kürzerer Dauer als diejenige mittels bi-direktionaler rotatorischer Stimulation
- 2) Wiederholte monaurale thermische Labyrinthreize führen ebenfalls zur Entstehung einer Abnahme der Nystagmusreaktion (i.S. einer „response decline“) doch kann diese Erscheinung nur vorübergehend beobachtet werden
- 3) Ein mittels rotatorischer Reizung erzielter Gewöhnungseffekt kann durch nachfolgende wiederholte thermische Reizungen weder aufgehoben noch umgekehrt werden
- 4) Der Eintritt eines Gewöhnungseffektes i.S. einer „response decline“ ist nicht an die Einwirkung eines binaural angreifenden Labyrinthreizes gebunden, hingegen seine Dauer oder Beibehaltung (retention of habituation)

SUMMARY

According to the definition of Thorpe (1950) habituation in its widest sense is simple learning not to respond to stimuli which tend to be without significance in the life of the organism. The phenomenon of progressive reduction of the nystagmic response following either repetitive rotatory or caloric stimulation is interpreted as habituation effect.

In order to investigate the problem of habituation to binaural vestibular stimulation we have carried out the following experiment

(1) 12 young healthy persons were subjected to repeated unidirectional acceleratory stimulations (10 subsequent acceleration of 3 sec for 10 seconds — followed by deceleration of 0.25 sec for 400 second). Constant progressive decline of the nystagmic responses could be observed as well as marked directional preponderance toward the left (the labyrinth in which utriculo-fugal cupula deflexion were elicited during the subsequent accelerations. This phenomenon was found to persist longer than 2 weeks.

(2) The same group of 12 test persons was then subjected to repetitive monaural unidirectional caloric stimulation (10 subsequent unilateral irrigation with either 30°C or 44°C for 10 seconds, the time interval between the end of nystagmus and the beginning of the next stimulation was 5 minutes). Response decline was confirmed, but the time of its retention was shortened by persistent directional preponderance was observed during and after the performance of repeated monaural stimulations.

(3) In a separate group of 3 young healthy subjects repeated binaural caloric stimulation were carried out in the following way

6 subsequent irrigations for 40 seconds with 30 on the left side and 44 on the right side simultaneously (or vice versa) time interval between two stimulations 5 minutes

The nystagmic responses were shown to undergo a constant marked as well as persistent decline. Further the development of a directional preponderance towards the side of the unimpaired nystagmic responses was observed. This phenomenon was constant and persisted for more than 1 week.

Hence we may conclude that magnitude and time of retention of vestibular habituation is more pronounced after binaural labyrinthine stimulation than after monaural stimulation. It is suggested that the strength of the stimulus is an important factor with respect to the development and retention of habituation.

RESUME

L'habituatlon du système vestibulaire se démontre par le déclin de la réponse nystagmique au cours d'une stimulation vestibulaire répétée. Pourtant jusqu'au présent il n'est guère certain si ce phénomène est lié à l'action d'une stimulation uni- ou bilatérale. Pour contribuer à la résolution de ce problème nous avons fait l'étude expérimentale suivante:

1° Nous avons d'abord essayé à provoquer une habituation chez 12 personnes normales par des accélérations uni-directionnelles répétées. Celles-ci comprennent 10 répétitions successives de la stimulation suivante: accélération linéaire à 3 par sec.² pendant 10 sec — suivie d'une décélération à 0,25 par sec.² pendant 200 sec.

Le déclin de la réaction nystagmique qui s'est montré au cours de cette expérience est constant mais non permanent. En plus nous avons observé un dérèglement des correlations quantitatives entre le nystagmus battant à gauche et celui battant à droite. Cette altération de la réaction nystagmique est caractérisée par le développement d'une prépondérance directionnelle du côté non-stimulé.

2° Chez le même groupe de personnes nous avons ensuite essayé à déclencher une habituation vestibulaire par stimulation calorique unilatérale et uni-directionnelle de la façon suivante:

Irrigation unilatérale (méthode Hallpike) 30 ou 44 pendant 40 sec — intervalle entre 2 stimulations 5 min — 10 répétitions successives.

Nous avons observé l'apparition d'un déclin constant mais non permanent de la réponse nystagmique ainsi que l'absence du développement d'une prépondérance directionnelle du nystagmus calorique.

3° Finalement nous avons examiné 3 autres sujets avec les épreuves suivantes: Stimulation successive par irrigation bilatérale simultanée avec de l'eau à 30 à un côté et à 44 de l'autre côté pendant 40 sec — intervalle entre 2 stimulations 5 min.

Par cette excitation calorique bilatérale répétée nous avons provoqué non seulement une décroissance de la réponse nystagmique mais aussi une prépondérance directionnelle nette vers le côté du nystagmus non habitué.

En conclusion l'habituatlon du système vestibulaire par stimulation labyrinthique bilatérale est plus prononcée que celle-ci provoquée par une stimulation labyrinthique unilatérale.

- MOWBRAY, O. H. 1931 The modification of vestibular nystagmus by means of repeated elicitation. *Comp Psych Monog* 9 45
- PFALTZ, C. R. 1937: Die normale caloriche Labrynthreaktion. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 172 131
- 1963 A tagmographic study in Menière's disease before and after labyrinthectomy. In ARSLAN M. et al. Internat Symp on Menière's Disease Padova 11/12. Sept. 1962. *Arch Ital Otol Suppl* 46
- PFALTZ, C. R. und GULICK, R. 1962 Die pathologische caloriche Labrynthreaktion. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 179 325
- PFALTZ, C. R. und PFALTZ, R. 1963 Zu Prüfung der Wirksamkeit vestibulär angreifender Pharmaka. *HNO* 11 163
- THORPE, W. H. 1930 The concepts of learning and their relations to those of instinct. In DANIELLI J. F. and BROWN, R. (eds) *Physiological Mechanisms in Animal Behaviour Symp Soc Exp Biol* 3 387 Cambridge University Press

HNO Universitätsklinik
Bärgspital Basel Schweiz

DISCUSSION

P. F. Hennebert à Mr Pfaltz. Le phénomène d'habituation n'apparaît pas au cours de stimulations thermiques prolongées alors qu'il est évident à la suite de stimulations répétées même courtes.

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomène qui s'accroît au cours des troubles d'organe centrale. Ceci est d'une évidence qui en fait est un élément de diagnostic précieux sans l'épreuve rotatoire alternante.

C. F. Creiner à Mr Pfaltz. J'ai été très intéressé par la remarquable communication de mon ami Pfaltz. Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoidale.

Che le sujet normal la stimulation rotatoire de type alternée soumise jusqu'à un des accélérations plus ou moins importantes, on ne voit pas de variations notables de la réponse nystagmique.

Che le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux la stimulation pendulaire fait apparaître des adaptations pathologiques.

1) L'écriture devient plus fréquente et moins ample elle se centralise. 2) Le seuil du nystagmus s'élève nettement.

V. Arx à Mr Pfaltz. Tout en reconnaissant l'intérêt des remarques de Mr Pfaltz nous tenons à préciser cependant notre point de vue en ce qui concerne la stimulation thermique. Au cours d'une série d'expériences récentes effectuées sur le lapin à la Clinique de Genève et à celle de Bordeaux il n'a été possible de comparer les effets respectifs de la calorisation et ceux de la rotation par l'intermédiaire d'une stimulation centrale associée de l'aire nystagmogène diencephalique.

On avait déjà qu'il existe une corrélation parfaite entre une stimulation giratoire d'accélération constante et une stimulation électrique centrale d'une intensité correspondante.

— existence d'un seuil nystagmique de valeur constant qui est situé chez l'animal à 3 mV pour la rotation et à 1 volt (0.75-1.5 V) pour la stimulation centrale.

- MOWBRAY, O. H. 1931: The modification of vestibular nystagmus by means of repeated elicitation. *Comp Psychol Monographs* 9: 43.
- PFALTZ, C. R. 1937: Die normale calorische Labyrinthreaktion. *Arch. Ohr Nas. Kehlkopfh. H. 172*: 131.
- 1963: Nystagmographic study. In Ménière disease before and after labyrinthectomy. In ARSLAN, M. et al. *Internat. Symp. on Ménière's Disease*. Padova 11/12 Sept. 1962. *Arch. Ital. Otol. Suppl.* 46.
- PFALTZ, C. R. und GULICK, R. 1962: Die pathologische calorische Labyrinthreaktion. *Arch. Ohr Nas. Kehlkopfh. H. 179*: 523.
- PFALTZ, C. R. und PRITZ, R. 1963: Zur Prüfung der Wirksamkeit vestibulär angreifender Pharmaka. *HNO* 11: 165.
- THORPE, W. H. 1950: The concepts of learning and their relations to those of instinct. In DAVIELL, J. F. and BROW, R. (eds.) *Physiological Mechanisms in Animal Behavior*. Symp. Soc. Exp. Biol. 4: 387. Cambridge University Press.

HNO Universitätsklinik
Bürgerstr. 1 Basel Schweiz

DISCUSSION

P. F. Hennebert à Mr Pfaltz: Le phénomène d'habituation n'apparaît pas au cours de stimulations thermiques prolongées alors qu'il est évident à la suite de stimulations répétées même courtes.

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomène qui s'accroît au cours des troubles d'organe centrale. Ceci est d'une évidence qui en fait est un élément de diagnostic précieux sans l'épreuve rotatoire alternante.

C. F. Creiner à Mr Pfaltz: J'ai été très intéressé par la remarquable communication de mon ami Pfaltz. Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoidale.

Chez le sujet normal: la stimulation rotatoire de type alternée soumise jusqu'à 4 h à des accélérations plus ou moins importantes on ne voit pas de variations notables de la réponse nystagmique.

Chez le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux la stimulation pendulaire fait apparaître des adaptations pathologiques.

1) L'écriture devient plus fréquente et moins ample elle se centralise. 2) Le seuil du nystagmus s'élève nettement.

à M. Mondon: Tout en reconnaissant l'intérêt des remarques de Mr Pfaltz, nous tenons à préciser cependant notre point de vue en ce qui concerne la stimulation thermique. Au cours d'une série d'expériences récentes effectuées sur le lapin à la Clinique de Genève et à celle de Bordeaux il a été possible de comparer les effets respectifs de la calorisation et ceux de la rotation par l'intermédiaire d'une stimulation centrale associée de l'autre nystagmogène d'encéphalique.

On sait déjà qu'il existe une corrélation parfaite entre une stimulation giratoire l'accélération constante et une stimulation électrique centrale d'une intensité correspondante.

— existence d'un seuil nystagmique de valeur constante qui est situé chez l'animal à 3 v pour la rotation et à 1 volt (0.75-1.5 v) pour la stimulation centrale.

— mêmes relations de latence de durée et de fréquence du nystagmus et l'intensité du stimulus appliqué

La combinaison multiple des deux stimulations, giratoire et lencéphallique a plus récemment confirmé les précédentes données.

Au contraire la stimulation thermique par irrigation froide de l'oreille n'a pas permis de retrouver la même concordance avec une stimulation électrique centrale en raison de

— l'absence d'un nystagmus stable au stimulus frigorigène qui oscille entre 20 G et 3 G.

— l'absence d'une relation de proportionnalité entre l'intensité du stimulus frigorigène d'une part et la latence la durée et la fréquence du nystagmus d'autre part.

Enfin la combinaison d'une stimulation thermique avec une stimulation lencéphallique a montré la prédominance considérable de la latence d'une part, la fréquence et la durée d'autre part sur celles du nystagmus lencéphallique. La sorte qu'après une latence qui peut durer de 10 à 40 secondes, la réponse calorique empêche absolument toute réponse lencéphallique et se manifeste pendant plusieurs minutes (blocage total des réactions vestibulaires par la stimulation thermique).

Ces résultats permettent de supposer que l'efflux vestibulaire rotatoire et l'excitation vestibulaire calorique obéissent à des mécanismes différents. En pratique (dans l'ordre même dans lequel tout tentatif est établi par l'ENG) un parallèle entre les épreuves thermiques et les épreuves rotatives exige la plus extrême prudence.

Il est aussi à noter combien la stimulation calorique s'écarte des normes physiologiques (point sur lequel Gerhardt tient encore à attirer l'attention) et quelle énorme perturbation elle occasionne dans le système vestibulaire tout entier.

C. R. Pfaff (Réponse) à M. Heinrich M. Greiner et M. Mont. Dans l'introduction d'abord encore une fois souligner que l'effet de l'habituation n'a rien à faire avec l'adaptation et la fatigue. L'habituation est un phénomène de ligne centrale tandis que l'adaptation et la fatigue sont dues à l'altération de la réaction d'organe sensoriel même. Les travaux expérimentaux de Henrikson et F. J. J. Hood et J. J. J. Hood en ont donné l'épreuve. L'un qui concerne la différence entre l'effet de la stimulation calorique et rotatoire. Il en résulte certainement une différence au point de vue de la stimulation monaurale et bilaurale. Les stimulations thermiques répétées monaurales provoquent également une détérioration de la réponse nystagmique mais l'effet de celle-ci est en définitive entièrement contrôlé par la stimulation bilatérale. L'autre qui concerne la réponse nystagmique est plus marquée et la durée de cette réaction du phénomène d'habituation beaucoup plus prolongée. Il en résulte que la différence entre stimulation thermique et rotatoire au point de vue du développement de l'habituation vestibulaire est probablement due au fait que le développement de ce phénomène central est principalement lié à l'efflux d'un stimulus rotatoire et que ce stimulus est la stimulation rotatoire ou thermique.

- MOWER, O. H. 1931 The modification of vestibular nystagmus by means of repeated elicitation. *Comp Psych Monog* 9 45
- PFALTZ, C. R. 1957 Die normale calorische Labyrinthreaktion. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* 172 131
- 1963 Nystagmograph studies in Menière disease before and after labyrinthectomy. In ARSLAN, M. et al. Internal Symp. on Menière Disease. Padova 11/12. Sept. 1962. *Arch. Ital. Otol. Suppl.* 46
- PFALTZ, C. R. und GULICK, R. 1962 Die pathologische calorische Labyrinthreaktion. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* 179 525
- PFALTZ, C. R. und PFALTZ, R. 1963 Zur Prüfung der Wirksamkeit vestibulär aggreffender Pharmaka. *HNO* 11 163
- THORPE, W. H. 1950 The concepts of learning and their relations to those of instinct. In DANIELL, J. F. and BROWN, H. (eds.) *Physiological Mechanism in Animal Behaviour*. Group Soc. Exp. Biol. 4 337. Cambridge University Press.

HNO Universitätsklinik
Bürgerspital Basel Schweiz

DISCUSSION

P. F. Hennebert à Mr Pfaltz. Le phénomène d'habituation n'apparaît pas au cours de stimulations thermiques prolongées alors qu'il est évident à la suite de stimulations répétées même courtes.

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomène qui s'accroît au cours des troubles d'organe centrale. Ceci est d'une évidence qui en fait est un élément de diagnostic précieux sans l'épreuve rotatoire alternante.

G. F. Greiner à Mr Pfaltz. J'ai été très intéressé par la remarquable communication de mon ami Pfaltz. Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoidale.

Chez le sujet normal : la stimulation rotatoire de type alternée soumise jusqu'à 1 h des accélérations plus ou moins importantes, on ne voit pas de variations notables de la réponse nystagmique.

Chez le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux, la stimulation pendulaire fait apparaître des adaptations pathologiques.

1) L'écriture devient plus fréquente et moins ample. Elle se centralise. 2) Le seuil du nystagmus s'élève nettement.

4. Montandon. Tout en reconnaissant l'intérêt de ces remarques, le Mr Pfaltz nous tenons à préciser cependant notre point de vue en ce qui concerne la stimulation thermique. Au cours d'une série d'expériences récentes effectuées sur le lapin à la Clinique de Genève et à celle de Bordeaux, il a été possible de comparer les effets respectifs de la calorisation et ceux de la rotation par l'intermédiaire d'une stimulation centrale associée à l'aire nystagmogène diencephalique.

On savait déjà qu'il existe une corrélation parfaite entre une stimulation giratoire d'accélération constante et une stimulation électrique centrale d'une intensité correspondante.

— existence d'un seuil nystagmique de valeur constante qui est situé chez l'animal à 3 mV pour la rotation et à 1 volt (0 à 1,5 v) pour la stimulation centrale.

— mêmes relations de latence δ , durée et de fréquence du signal avec l'intensité d'attribution appliqué

La combinaison simultanée des deux stimulations, gîtale et diencéphalique pleinement confirmé les précédentes données.

A contraire la stimulation thermique par irrigation froide et chaude n'a pas permis de retrouver la même concordance avec une stimulation électrique centrale en l'absence de

— l'absence d'un seul synaptique stable stimulu frigorifique qui oscille
tre 30 C et 3 C

— l'absence d'une relation de proportionnalité entre l'intensité du stimulus frigorigène d'un part, et la latence la durée et la fréquence du nystagmus l'autre part.

Enfin la stimulation n'a d'inhibition latente que sur un stimulus d'encephalique montrant le prédominance considérable de la latence d'un part de la fréquence et de la durée d'autre part sur celles du système d'encephalique. En sort qu'à l'absence qui peut durer de 10 à 30 secondes, la réponse calorique empêche tout moment l'absence d'encephalique de se manifester pendant plusieurs minutes (blocage total des réactions excitatrices par stimulation thermique).

Ces résultats permettent d'apposer que les lats n'ont pas de rotation et l'etillon edibulaire calologique obéissent à des mécanismes différents. En pratique et dans le domaine calologique totale l'atmosphère d'été par l'ENC ou parallèle entre les épreuves thermiques et les épreuves rotatives exige la plus stricte prudence.

Il est aussi à noter combien la situation est ici très différente des
phys. logiques (point au lequel Germain vient encore d'être tiré) et
qu'il est en fait très difficile de trouver dans le système est-il laire tout
celle.

C. R. Pall (Réponse). M. Hennert, Mr. Grelner et M. M. la don J. Jouma d'abord encore n'ont pas, souligner qu'il y a l'effet de l'habituation ou a rien à faire de l'adaptation. La figure l'habituation est un phénomène d'origine centrale. La différence que l'adaptation et la figure sont dues à l'habituation de la réponse de l'organe se voit même. Les travaux expérimentaux de Hennert et F. J. J. et de Flood et J. J. en ont donné l'épreuve. En ce qui concerne la différence entre l'effet de la stimulation calorifique et rotatoire il en existe certainement une différence au point de vue stimulant à motricité et bilatérale. Les stimulations thermiques répétées non motrices provoquent également un développement de la réponse vestibulaire mais la durée de celle-ci est considérablement raccourcie. Pourtant la stimulation thermique bilatérale a déclenché la réponse vestibulaire est plus marquée et la durée de cette réaction du phénomène d'habituation beaucoup plus prolongée. Il a été constaté que la différence entre la stimulation thermique et rotatoire au point de vue du développement d'une habitude vestibulaire est probablement due au fait que le développement de ce phénomène central est plus étroitement lié à l'action d'un stimulus bilatéral répété que ce soit un stimulus rotatoire ou thermique.

- MOWBRAY, O. H. 1931 The modification of vestibular nystagmus by means of repeated elicitations *Comp Psych Monogr* 9 43
- PFALTZ, C. R. 1937 Die normale calorische Labyrinthreaktion *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 172 131
- 1963 Nystagmographic studies in Menière's disease before and after labyrinthectomy. In ARSLAN M *et al* Internat Symp on Menière's Disease Padova 11/12. Sept. 1962. *Arch Ital Otol Suppl* 46
- PFALTZ, C. R. und GULICK, R. 1962 Die pathologische calorische Labyrinthreaktion. *Arch Oh Nas Kehlkopfheilk* 179 525
- PFALTZ, C. R. und PFALTZ, R. 1963 Zur Prüfung der Wärmereizvestibulärangriffen. *Arch Phrmakol HNO* 11 165
- THORPE, W. H. 1950 The concepts of learning and their relations to those of instinct. In DANIELL, J. F. and BROWN, R. (eds.) *Physiological Mechanisms in Animal Behaviour*. Spun Soc Exp Biol 4 287 Cambridge University Press.

HNO Universitätsklinik
Bürgerspital Basel Schweiz

DISCUSSION

P. F. Hennebert à Mr Pfaltz Le phénomène d'habituation n'apparaît pas au cours de stimulations thermiques prolongées alors qu'il est évident à la suite de stimulations répétées même courtes.

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomène qui s'accroît au cours des troubles d'organe centrale. Ceci est d'une évidence qui en fait est un élément de diagnostic précieux sans l'épreuve rotatoire alternante.

G. F. Greiner à Mr Pfaltz J'ai été très intéressé par la remarquable communication de mon ami Pfaltz. Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoïdale.

Chez le sujet normal, la stimulation rotatoire de type alternée soumise jusqu'à 1 h à des accélérations plus ou moins importantes, on ne voit pas de variations notables de la réponse nystagmique.

Chez le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux la stimulation pendulaire fait apparaître les adaptations pathologiques.

1) L'écriture devient plus fréquente et moins ample elle se centralise. 2) Le seuil du nystagmus s'élève nettement.

À Montandon Tout en reconnaissant l'intérêt des remarques de Mr Pfaltz nous tenons à préciser cependant notre point de vue en ce qui concerne la stimulation thermique. Au cours d'une série d'expériences récentes effectuées sur le lapin à la Clinique de Genève et à celle de Bordeaux il a été possible de comparer les effets respectifs de la calorisation et ceux de la rotation par l'intermédiaire d'une stimulation centrale associée de l'aire nystagmogène diencephalique.

On savait déjà qu'il existe une corrélation parfaite entre une stimulation giratoire d'accélération constante et une stimulation électrique centrale d'une intensité correspondante.

— existence d'un seuil nystagmique de valeur constante qui est situé chez l'animal à 3 μ pour la rotation et à 1 volt (0,5-1,5 v) pour la stimulation centrale.

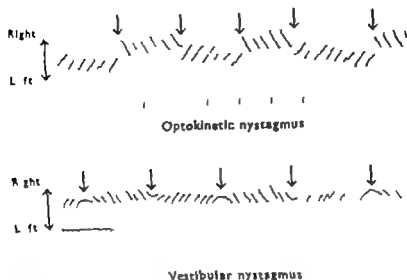


FIG. 1. Recordings of optokinetic and vestibular nystagmus. Upward deflection of the pen represents a deviation to the right and downwards to the left. The continuous line corresponds to the straight-ahead position of gaze. Arrows indicate reversal of stimulus. Time marker—seconds. In the case of vestibular nystagmus the chair velocity is indicated by the vertical lines which show each 10° displacement.

Careful examination of the recordings, however, reveals certain important points of difference. Consider first the lower recording, that of vestibular nystagmus. The direction of the nystagmus has been caused to reverse by reversal of the rotational stimulus at the points indicated by the arrows. It will be seen that the change in direction always begins with a reversal of the slow component. Now it has been shown that the slow component, both in respect of its velocity and direction is related to the magnitude and direction of the cupular deflection (Lorente de No, 1931; Hallpike & Hood, 1953). The recording therefore exemplifies the reflex character of the nystagmus.

In the upper recording, reversal of optokinetic nystagmus has been brought about by an abrupt reversal of drum direction. In contrast to vestibular nystagmus the reversal of direction always begins with a fast component which at times may abruptly foreshorten the previous slow component. Furthermore, there is in addition a marked deviation of the eyes in the direction of the fast component not present in the recording of vestibular nystagmus.

These two characteristics of optokinetic nystagmus clearly suggest that it is the fast component which is what Brucher (1964) terms the *primoversion* of the nystagmus, the aim being apparently to bring images of objects attracting the attention at the periphery immediately upon the fovea. This concept clearly implies a double mechanism, one involving peripheral vision and one involving macular vision.

OBSERVATIONS UPON THE NEUROLOGICAL MECHANISM OF
OPTOKINETIC NYSTAGMUS WITH ESPECIAL REFERENCE
TO THE CONTRIBUTION OF PERIPHERAL VISION

J D HOOD
London WC 1 England

*From the Otological Research Unit Medical Research Council
National Hospital Queen Square London*

Electro-nystagmographic investigations of optokinetic nystagmus under a variety of test conditions have made possible the identification of two separate and distinct mechanisms, one involving peripheral vision and the other foveal vision. Certain striking differences are apparent in the characteristics of these mechanisms which throw new light upon the neurological mechanism of optokinetic nystagmus in man and at the same time resolve many of the conflicting opinions which appear in the literature upon the subject.

Optokinetic nystagmus is the name given to the rhythmical series of eye movements which result when a subject looks with or without attention at a continuously moving background. Certain characteristic derangements of these eye movements occur with lesions of the nervous pathways subserving them in the brain stem or in the cerebrum and their examination consequently constitutes an important part of any oto-neurological investigation. In the clinic this examination is usually carried out by means of a portable black and white striped revolving drum with provision for varying the speed and direction of the drum at will.

In the upper half of Fig. 1 are shown typical tracings of optokinetic nystagmus recorded by means of the corneo-retinal potential method with D.C. amplification. The nystagmus consists of a slow component in the direction of rotation of the drum and a fast component in its opposite. The lower tracing by contrast is of vestibular nystagmus induced by a rotational stimulus and recorded with the eyes open in total darkness.

If the wave-form of these two types of nystagmus be compared it will be seen that they are indistinguishable from each other and on this account it might be assumed that they share the same underlying nervous mechanism. It is in fact well established that in the presence of simultaneous optokinetic and vestibular stimuli these two varieties of nystagmus summate and certain authors have taken this as evidence for a centre in the brain stem common to both forms of nystagmus.

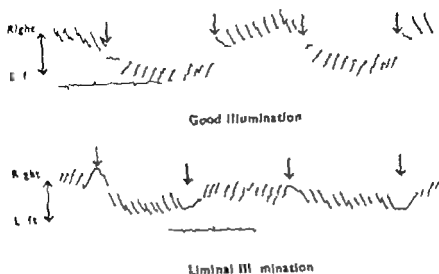


FIG. 3. Tracings of optokinetic nystagmus of good illumination and liminal illumination. The drum velocity is indicated by the tracing box, the time marker and shows each 20° displacement (see text, Fig. 1).

case of liminal illumination it begins with a change in direction of the slow. In other words, it would seem that by eliminating macular vision we are left with a nystagmus which has the character of reflex, vestibular nystagmus.

These observations have been extended to a number of subjects with central scotomas. A typical example from a subject with a unilateral central scotoma is shown in Fig. 4. Each eye was covered in turn and the upper recording was taken with the normal eye, the lower with the impaired eye viewing the drum. In both the interior of the drum was well illuminated. Once again the same striking differences are apparent as in Fig. 3. The recording from the impaired eye resembles in all respects both the recording of vestibular nystagmus and that of optokinetic nystagmus with liminal illumination from the normal subject.

If we consider these findings in the light of certain current notions upon the nervous mechanism of the fast and slow components of optokinetic nystagmus a number of important inconsistencies are at once apparent.

Rademaker & Ter Braak (1948) for example take the view that the slow phase is fixation movement, whereas the rapid phase is a movement by which the slow phase is rhythmically interrupted owing to, what they term, the rhythmical activity of the cerebral mechanism. It was obviously the tacit acceptance of this type of mechanism, unsupported by experimental evidence, that led Kestenbaum (1948) to ascribe to optokinetic nystagmus precisely this mode of action. Referring to train nystagmus he writes as follows: "The genesis of this nystagmus is obvious. The eyes are kept fixed on an object in the scenery and therefore deviate backwards in



FIG. 2 Optokinetic drum with curtains drawn. Ide

In order to isolate and study the peripheral mechanism the following test procedure was adopted. The subject sat inside a large drum as shown in Fig. 2. The drum is of black material with white vertical stripes at intervals of 15° and could be made to rotate at any angular velocity up to 120° per second. Provision is made for good illumination of the interior. In this way the whole of the visual fields were excited by the movement of the drum.

In order to exclude macular vision the interior of the drum was illuminated with ultraviolet light. Following a prolonged period of dark adaptation the intensity of the ultraviolet was increased until the faintly fluorescent white stripes could just be perceived peripherally.

In Fig. 3 is shown the results of drum reversal under these two conditions: good illumination and liminal illumination. It will be seen that they are markedly different: whereas in good illumination the eyes deviate in the direction of the fast component in liminal illumination they deviate in the direction of the slow. Furthermore, in the case of good illumination the change in direction always begins with a fast component while in the

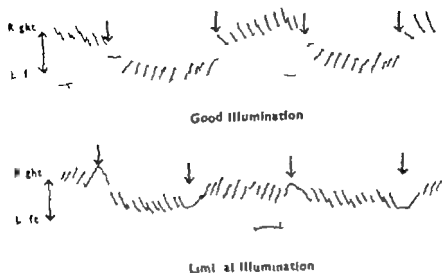


FIG. 3. Tracings of optokinetic nystagmus in good illumination and liminal illumination. The drum velocity indicated by the tracing box, the time marks, and shown each 20° displacement (see Fig. 1, Fig. 1).

case of liminal illumination it begins with a change in direction of the flow. In other words, it would seem that by eliminating macular vision we are left with a nystagmus which has the character of reflex vestibular nystagmus.

These observations have been extended to a number of subjects with central scotomata. A typical example from a subject with a unilateral central scotoma is shown in Fig. 4. Each eye was covered in turn and the upper recording was taken with the normal eye, the lower with the impaired eye viewing the drum. In both the interior of the drum was well illuminated. Once again the same striking differences are apparent, as in Fig. 3. The recording from the impaired eye resembles in all respects both the recording of vestibular nystagmus and that of optokinetic nystagmus with liminal illumination from the normal subject.

If we consider these findings in the light of certain current notions upon the nervous mechanism of the fast and slow components of optokinetic nystagmus a number of important inconsistencies are at once apparent.

Rademaker & Ter Braak (1948) for example, take the view that the slow phase is a fixation movement whereas the rapid phase is a movement by which the slow phase is rhythmically interrupted owing to, what they term, the rhythmical activity of the cerebral mechanism. It was obviously the tacit acceptance of this type of mechanism unsupported by experimental evidence that led Hestenesbaum (1948) to ascribe to optokinetic nystagmus precisely this mode of action. Referring to infra nystagmus he writes as follows: "The genesis of this nystagmus is obvious. The eyes are kept fixed on an object in the scenery and therefore deviate backwards in

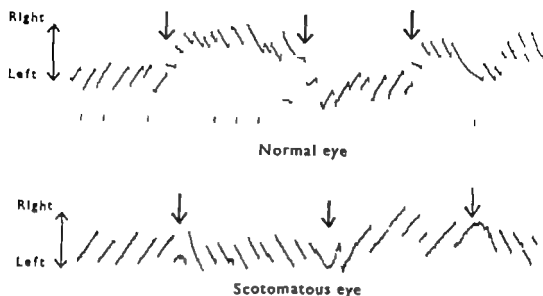


FIG. 4 Tracings of optokinetic nystagmus from a subject with unilateral central scotoma (see text, Fig 1)

slow motion they then leave the object and quickly return to their primary position¹¹

If this were so then we should expect the slow component to take the eyes away from the mid line position and the fast component to return it thereto. This nystagmus in fact would resemble the nystagmus that the investigations described above have shown to occur in subjects with central scotomata or in normal subjects in whom macular vision has been experimentally excluded. With intact macular vision however precisely the opposite occurs and it is with the fast and not the slow component that the eyes are deviated from the mid line.

This mode of action is more in accord with the views expressed by Borries (1920). Borries likens the fast component to a mechanism which he refers to as haptation. Haptation is the reflex mechanism whereby images of objects attracting our attention at the periphery are immediately transferred without conscious effort to the macula and held there. This view assigns to the fast component a much higher cerebral function than that envisaged by Rademaker & Ter Braak.

At the same time since haptation is dependent upon the integrity of the macula it would seem likely that the nystagmus which has been shown to occur when macular vision is absent, as in central scotomata, must have as its basis an entirely different mechanism.

Additional support for a dual mechanism of optokinetic nystagmus is to be found in a further series of investigations. In these the subject sat inside the large drum and its velocity was increased in steps of 10 per sec to over 100 per sec. At each step the slow component velocity of the resulting nystagmus was measured so that a correlation was established

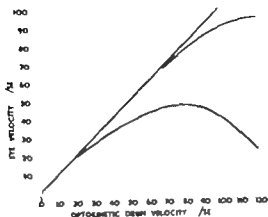


FIG. 5. Curves showing correlation between drum velocity and slow component velocity of optokinetic nystagmus in subject with unilateral central scotoma. Upper curve—impaired eye. Lower curve—normal eye.

between the drum and the eye velocity. Tests were carried out upon normal subjects and subjects with central scotomata.

The findings are best exemplified by the results shown in Fig 5 obtained from a subject with a unilateral central scotoma. Each eye was tested separately by covering the opposite eye. The lower curve refers to the normal eye, the upper to the scotomatous eye. It will be seen that whereas the normal eye attains a maximal velocity of little more than 40 per sec the angular velocity of the scotomatous eye exceeds 90 per sec. Similar results are also apparent in our findings with normal subjects and subjects with bilateral central scotomata.

The impression given by these findings, and it is a very clear one, is of two separate and distinct mechanisms, one involving foveal vision, foveal optokinetic nystagmus, and one involving peripheral vision, peripheral optokinetic nystagmus. As to their nervous mechanism certain suggestions, although speculative, would seem to be appropriate. Thus it seems reasonable to suppose, as others have done, that adaptation, which is the dominant feature of foveal optokinetic nystagmus, is under the controlling influence of the centre for voluntary gaze in the frontal cortex while peripheral optokinetic nystagmus, having a more reflex character, comes under the influence of the occipital visual centre. In other words peripheral optokinetic nystagmus plays a subsidiary supporting role to foveal optokinetic nystagmus. Certain comments of Holmes (1938) upon the evolutionary development of the frontal visual centre here seem particularly apt. He writes as follows: "In order that a highly evolved function can adequately serve its purpose it is essential that it can control subordinate mechanisms, so that the frontal centre becomes not merely an organ from which ocular movements could be evoked, but is equipped also the power of inhibiting inappropriate and undesirable activities of the occipital lobes."

The remarkably high slow component velocities found to occur in the optokinetic nystagmus of subjects with central scotomata is strongly suggestive of a subordinate mechanism of the kind to which Holmes refers that is to say one which has been released from the controlling influence of a higher centre, namely the frontal visual cortex

Until further information becomes available upon the precise anatomical pathways involved little more than this can be said at the moment. As matters stand however these concepts would seem to provide a serviceable integration of all the relevant data. In addition they go far towards explaining the many conflicting accounts of optokinetic nystagmus to be found in the literature. Thus if the stimulus conditions favour the production of foveal optokinetic nystagmus then the nystagmus will take on the characteristics described by Borries, Brucher and others. If on the other hand the stimulus is so designed that peripheral vision plays a dominant role then the nystagmus will have all the characteristics ascribed to it by Rademaker & Ter Braak and Kestenbaum.

RÉSUMÉ

Des explorations électro-nystagmographiques d'un nystagmus optocinétique dans différentes conditions de test ont amené l'identification de deux mécanismes séparés et distincts, l'un engageant la vision périphérique l'autre la vision maculaire. Certaines différences frappantes apparaissent dans les caractéristiques de ces mécanismes. Elles ouvrent des perspectives nouvelles sur le mécanisme neurologique du nystagmus optocinétique chez l'homme et en même temps, elles apportent une solution à de nombreuses opinions divergentes formulées dans les écrits sur ce sujet.

ZUSAMMENFASSUNG

Elektro-nystagmographische Untersuchungen des optokinetischen Nystagmus unter einer Vielzahl von Bedingungen haben die Identifizierung zweier gesonderter und sich unterscheidender Mechanismen ermöglicht von denen der eine das periphere Sehvermögen und der andere das foveale Sehvermögen betrifft. Bestimmte deutlich in Erscheinung tretende Unterschiede in den Charakteristiken dieser Mechanismen werfen ein neues Licht auf den neurologischen Mechanismus des optokinetischen Nystagmus beim Menschen und lassen zur gleichen Zeit viele sich widersprechende Meinungen die in der Literatur zu diesem Thema auftreten.

REFERENCES

- BORRIES, G. V. T. 1926 *Fixation and Nystagmus*. Lids, Copenhagen.
 BRUCHER, J. M. 1964 *La physiologie de la vision*. Edit. M. Vasselin S.A. Brussels.
 HALLPIKE, C. S. and HOOD, J. B. 1953 The speed of the slow component of ocular nystagmus induced by angular acceleration of the head in experimental decubitus.

- then and application of the physical theory of the cupular mechanism. *Proc Roy Soc (Biol.)* 111: 316.
- HOLLAND, G. 1933 Cerebral integration of ocular movements. *Brit Med J* 2: 107.
- KERNER, W. A. 1948 *Clinical Methods of Neuro-ophthalmological Examination*. Williams & Heinemann, London.
- LORENTZ DE VÖ, 1921 *Augenkrankheiten* Kapitel 1 der vergleichenden Physiologie des Labyrinthens. *Ergeb. Physiol.* 22: 73.
- RADEMAKER, H. G. J. and TER BRAAK, J. W. G. 1943 On the central mechanism of some optical reactions. *Brak* 71: 48.

Otolological Research Unit, Medical Research Council, National Hospital for Quota, London W.C.1, England

DISCUSSION

G. d. W. H. t. Mr Hood I should like to apologize for the terms "subcortical" and "cortical" (Rademaker and ter Braak) I speak of "peripheral" and "foveal" nystagmus. An illustration from my standpoint is the experiment of M. Frensch. Of course the girl in this experiment sees with her "foveal" but on the other side she sees subcortical, for she cannot see cortical when she observes different things with each eye part. In this case the nystagmus begins with a slow phase just as in the cases of peripheral optokinetic nystagmus.

A. J. Cogges I was very much impressed by the communication of Mr Hood. I have no question. Does Mr Hood have any experience of the probable differences of the optokinetic nystagmus in acute visual defects (scotoma) and the chronic ones? As far as I know in chronic visual defects the velocity of the optokinetic nystagmus is not affected. So we can obtain two different results depending on the time of experimentation.

J. D. Hood (Reply) to M. de Wit. M. de Wit makes the point that Rademaker and ter Braak have specified two types of nystagmus, one cortical and the other subcortical and his suggestion is that these can be identified with foveal and peripheral optokinetic nystagmus respectively. Although there are certain points of similarity this cannot be the case.

I. The first place Rademaker and ter Braak hold that both with the cortical and the subcortical mechanism the fast component is of the same reflex nature. The premise that I have outlined upon subject with central scotomata however leads to the conclusion that the fast component of foveal and peripheral optokinetic nystagmus are mediated by quite different mechanisms.

Secondly it is still matter of some considerable doubt as to whether or not subcortical optokinetic nystagmus exist in the human. Certainly convincing evidence has been adduced for the presence of subcortical optokinetic nystagmus in lower animal but it is questionable if this can be applied to man.

We have not carried out experiments with a view of determining the differences in response between subjects with central and chronic scotomata.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU NYSTAGMUS VESTIBULAIRE À LA SUITE D'AGRESSIONS CINÉTIQUES

P. PIALOUX et M. BURGEAT

Paris France

Chaire de Clinique ORL de Paris (Dir. : Professeur M. Aubry) Laboratoire de
Biophysique et d'Explorations Fonctionnelles ORL

Une étude des enregistrements électronystagmographiques à la suite d'agressions cinétiques a été réalisée chez des Lérots. Les animaux étaient d'abord soumis à des stimulations rotatoires d'épreuve permettant de étudier leur électronystagmogramme normal per et postrotatoire.

Nous avons entrepris ces expériences dans le but de rechercher les influences de deux types d'agression cinétique auxquelles l'appareil vestibulaire peut être soumis :

- l'une par l'application d'une force centrifuge
- l'autre par la mise en rotation du crâne autour d'un axe

Accélération en centrifugeuse

Cette expérience a comporté 2 temps :

1) *Stimulation d'épreuve utilisée comme base de référence*

a) *Contention* Des Lérots étaient maintenus dans une combinaison de toile fixée aux parois d'une petite cage métallique. Le crâne de l'animal était rendu solidaire de cette cage à l'aide d'une pièce métallique reliée à son museau qui permettait en outre de maintenir la tête en position horizontale.

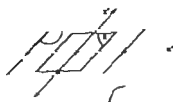
b) *Electrodes* Les électrodes étaient constituées de deux petits crochets fixés en avant et en arrière de l'œil sur un plan horizontal. Les fils reliés à ces crochets étaient tendus sur une potence fixe surplombant l'œil afin d'éviter les mouvements de l'électrode sur les plans sous-cutanés.

L'installation de l'animal dans sa combinaison et la fixation des électrodes étaient réalisées sous anesthésie générale à l'éther.

c) *Enregistrement* L'animal était ensuite placé sur un stimulateur vestibulaire constitué de trois cadres pouvant se déplacer les uns par rapport aux autres selon 3 axes perpendiculaires.

La position du cadre horizontal était réglée à l'aide d'un niveau à eau.

Etude réalisée grâce au soutien financier de la Direction de Recherche et d'Essais (Ministère des Armées).



r
F 1

La rotation du stimulateur était assurée à l'aide d'une force délivrée par un cordon élastique

- Les mouvements de rotation étaient soit horaires, soit antihoraires,
- nombre de tours 5 tours /s,
- pendant 6 secondes,
- à une vitesse maxima de 413,3 /sec, obtenue après une rotation d'environ 145
- l'arrêt du mouvement était assuré par un frein manœuvré manuellement.

Les électrodes périoculaires étaient reliées à un enregistreur Visiograph Alvar permettant d'effectuer des enregistrements électronystagmographiques.

Les valeurs moyennes des Electronystagmogrammes de 4 animaux ont été les suivantes

<i>Pre-rotation</i>	Horaires	À l'antihoraires
Amplitude	833 μ V	793 μ V
Durée	2,84 sec	2,82 sec
Fréquence	5,10 p. sec	4,99 p. sec
<i>Post-rotation</i>		
Amplitude	763 μ V	694 μ V
Durée	2,30 sec	2,51 sec
Fréquence	4,28 p. sec	4,25 p. sec

2) Centrifugation

Les animaux étaient placés dans des flacons en plastique assurant une bonne contention de la tête

Les flacons étaient fixés aux parois d'une cage à 5 cases, elle-même solidement amorcée à l'extrémité du bras de la centrifugeuse du C.E.R.M.A. (Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine Aéronautique)

Les animaux furent soumis à une série d'accélération dans le sens 45° — 60° — 8 G, 6,5 G et 8 G — pendant 10 minutes chacune.

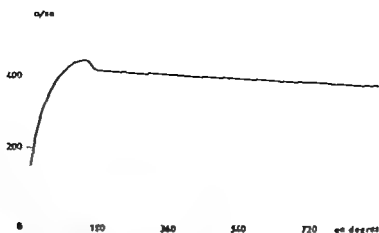


Fig 2

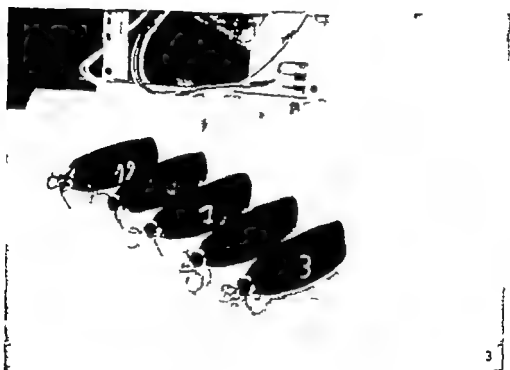


Fig 3

Résultats

À la suite de ces centrifugations il ne fut noté que de très faibles modifications du nystagmus : légère tendance à l'augmentation de l'amplitude contrastant avec une faible diminution de la durée la fréquence demeurant inchangée

Rotations itératives et prolongées autour de l'axe vertical du crâne

Nous avons utilisé un plateau métallique circulaire horizontal mû par un moteur électrique dont le mouvement était contrôlé par une minuterie électrique Telec

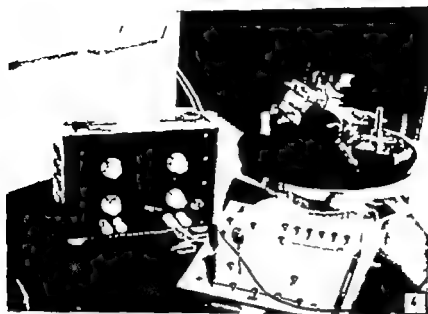


Fig. 1

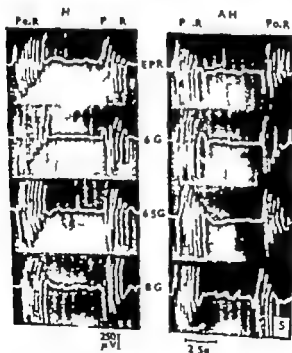


Fig. 2

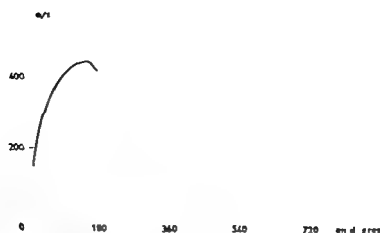


Fig 2



F. 3

Résultats

A la suite de ces centrifugations il ne fut noté que de très faibles modifications du nystagmus : légère tendance à l'augmentation de l'amplitude contrastant avec une faible diminution de la durée la fréquence demeurant inchangée

Rotations itératives et prolongées autour de l'axe vertical du crâne

Nous avons utilisé un plateau métallique circulaire horizontal mù par un moteur électrique dont le mouvement était contrôlé par une minuterie électrique Telec

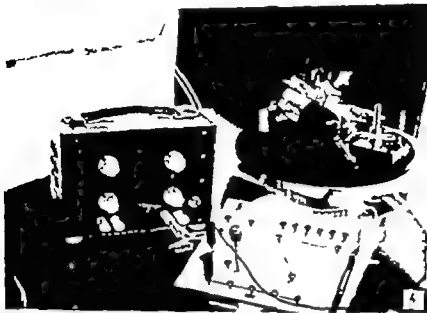


Fig. 1

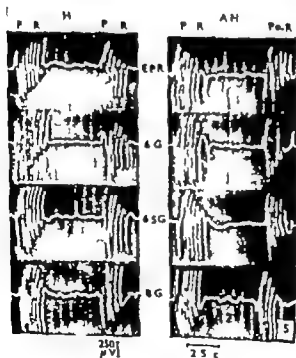


Fig. 2

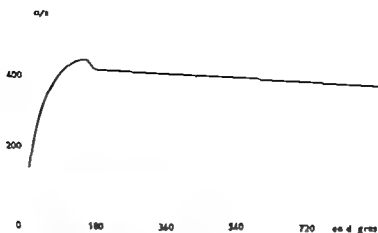


FIG 2



FIG 3

Résultats

À la suite de ces centrifugations il ne fut noté que de très faibles modifications du nystagmus : légère tendance à l'augmentation de l'amplitude contrastant avec une faible diminution de la durée la fréquence demeurant inchangée.

Rotations itératives et prolongées autour de l'axe vertical du crâne

Nous avons utilisé un plateau métallique circulaire horizontal mû par un moteur électrique dont le mouvement était contrôlé par une minuterie électrique Telec.

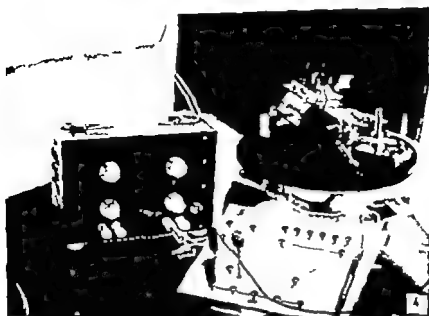


FIG. 1

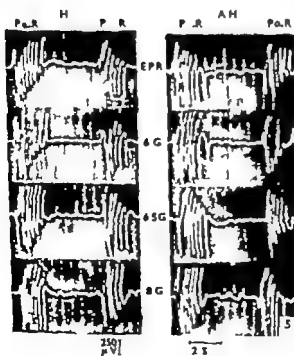


FIG. 5

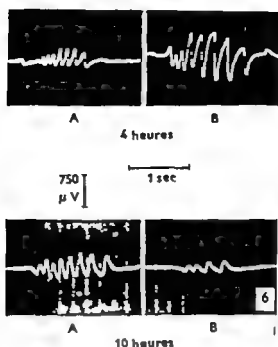


FIG 6

Le Lérot était placé et maintenu dans un flacon en plastique, lui même fixé horizontalement sur le plateau tournant de telle sorte que l'axe de rotation passe par le centre du crâne

— 2 ouvertures pratiquées dans le flacon au niveau des yeux permettaient la mise en place des électrodes crochets précédemment décrites

Cette deuxième expérience a été déroulée en 3 temps

1) *Epreuves de référence*

— Les électrodes étaient reliées à l'enregistreur Visiograph Alvar

— La minuterie était réglée pour obtenir une rotation de 1 tour en 2 secondes 8/10 antihoraire

— Le nystagmus per rotatoire était enregistré et avait les valeurs suivantes

Amplitude	450 μ V
Durée	1 15 sec
Fréquence	7 70 p. sec

2) *Stimulations prolongées*

Les électrodes étaient débranchées. Le délai de la minuterie était alors réglé de telle sorte que l'on obtienne une rotation de 10 tours en 7 secondes représentant une période d'accélération d'une seconde (2 tours) et une période de décélération de 6 secondes (8 tours)

Cette séquence se répétait automatiquement après une période de repos de 4 secondes. Des stimulations de longue durée furent faites à 3 à 4 heures et 10 heures. Des enregistrements du nystagmus au cours de stimulations d'épreuve étaient effectuées toutes les heures

Résultats

1) Après 3 à 4 heures de rotation itérative on a constaté généralement
a) une légère augmentation de la durée et une diminution de la fréquence
b) quant à l'amplitude elle était variable tantôt augmentée tantôt diminuée.

2) Après 10 heures de rotation itérative on a constaté des variations beaucoup plus importantes avec des diminutions portant sur a) l'amplitude (40%) b) la fréquence (50%) et c) la durée (30%)

3) Récupération

Des épreuves de contrôle effectuées les jours suivants ont montré une récupération progressive concernant aussi bien l'amplitude et la durée que la fréquence jusqu'à près de 80% de leur valeur initiale

Conclusions

Les résultats très différents de ces deux types d'expérience soulignent que

— dans le cas de stimulations par centrifugation et dans les limites de cette expérience; on ne constate pas de modification importante du nystagmus

— alors que des rotations prolongées autour de l'axe même du crâne engendrent des modifications importantes et durables du nystagmus pour l'origine desquelles nous avons évoqué une fatigue de l'organe périphérique

SUMMARY

A study of electronystagmographic records following kinetic aggressions was done on dormice. The animals were first submitted to testing rotatory stimulations, allowing study of their normal pre- and post-rotatory electronystagmogram. The test stimulations were given just after the animals had been submitted to (a) accelerations in a centrifuge (b) repeated and long rotations round the vertical axis of the skull in order to study the modifications of the electronystagmogram concerning the amplitude the duration and the frequency of the responses.

*Clinique ORL de Paris et Laboratoire de
Biophysique et d'Expériences
Fonctionnelles ORL —
Pavillon Icaumont Hôpital Lariboisière
2 rue Ambroise Paré
Paris — 10^e — France*

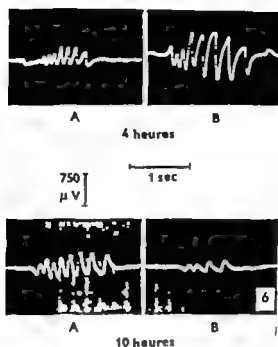


FIG 6

Le Lérot était placé et maintenu dans un flacon en plastique lui même fixé horizontalement sur le plateau tournant de telle sorte que l'axe de rotation passe par le centre du crâne

— Les ouvertures pratiquées dans le flacon au niveau des yeux permettent la mise en place des électrodes crochets précédemment décrites.

Cette deuxième expérience s'est déroulée en 3 temps

1) *Epreuves de référence*

— Les électrodes étaient reliées à l'enregistreur Vislograph Alvar

— La minuterie était réglée pour obtenir une rotation de 1 tour en 2 secondes 8/10 antihoraire

— Le nystagmus per rotatoire était enregistré et avait les valeurs suivantes

Amplitude	450 / V
Durée	1 15 sec
Fréquence	7 70 p sec

2) *Stimulations prolongées*

Les électrodes étaient débranchées. Le délai de la minuterie était alors réglé de telle sorte que l'on obtienne une rotation de 10 tours en 7 secondes, représentant une période d'accélération d'une seconde (2 tours) et une période de décélération de 6 secondes (8 tours)

Cette séquence se répétait automatiquement après une période de repos de 4 secondes. Des stimulations de longue durée furent faites à 4 heures et 10 heures. Des enregistrements du nystagmus au cours de stimulations d'épreuve étaient effectuées toutes les heures



Abb. 1 Das im Selbstbau hergestellte Optokinoskop mit Schwenkmotor eines Tischventilators (Ventil torförmig entfernt) zur Beobachtung des optokinetischen Nystagmus nächster Nähe. Es kann unter verschiedenen schnell zu ändernden Bedingungen der Reizmuster der Geschwindigkeit, ob Brillen, mit Bart bebrille, mit Leuchtblind u. a. m. beobachtet und gefilmt werden.

Die Geschwindigkeit der ersten optokinetischen Nystagmusphase hat nun zwar bisher keine klinische Bedeutung. Wissenschaftlich ist sie jedoch von Interesse:

- 1) für die präzise Abgrenzung des Nystagmus und
- 2) für die Einreihung des optokinetischen Nystagmus in den komplex formal und funktionell gleichartiger Nystagmusvorgänge anderer Genese (Labyrinth und Halsreflexe).

Bei Untersuchungen des optokinetischen Nystagmus mit einem einfachen, im „do-it yourself“ Verfahren hergestellten Gerät habe ich überwiegend langsame Primärphasen gesehen und daraufhin in einer Versuchsreihe bei 20 meist jugendlichen Normalpersonen feststellen können, dass unter den sogleich zu beschreibenden Bedingungen (s. Abb. 1 und 2) regelmäßig die Primärphase des optokinetischen Nystagmus eine langsame Augenbewegung war. Sie trat allerdings, wie das bei der an corticale Funktionen gebundenen Optokinese nicht verwunderlich ist, ebenso wie der Nystagmus selbst mit nicht nur individuell sondern auch bei der gleichen Versuchsperson wechselnder Deutlichkeit auf. Elektronystagmographisch wäre in Teil der vielfach nur sehr kurzdauernden langsamen Primärphasen wahrnehmbar nicht erfassbar gewesen. Ein „erster grosser Ausschlag“ – die schnelle Primärbewegung liess sich niemals beobachten.

Ein regelmässige elektronystagmographische Registrierung wie sie im Hinblick auf den modernen Trend abgelesen hätte habe ich auch deswegen bewusst unterlassen, weil diese einen in meiner Anordnung leicht sichtbaren Bewegungsvorgang der fliehenden Augen zunächst in ihren mit Artefakten belasteten ersten Verlauf und dann noch einmal in den mechanischen Vorgang der Schreibhebel- oder Schreibdüsenbewegung transformiert, also eine hier überflüssige Doppelformatierung darstellt.

DIE GESCHWINDIGKEIT DER PRIMÄRPHASE DES OPTOKINETISCHEN NYSTAGMUS

Beobachtungen an einem Optoklinoskop

H FRENZEL

Göttingen Deutschland

Der optokinetische Nystagmus ist ebenso wie der vestibuläre Nystagmus eine aus langsamen und schnellen Phasen bestehende Einheit was u. a. aus der Existenz eines optokinetischen Nachnystagmus hervorgeht. Zusätzlich gibt es schnelle Späh- und Einstellbewegungen die aber nicht zum eigentlichen Nystagmus gehören. Man sollte daher zwischen der Gesamtheit des optokinetischen Bewegungsvorganges und dem optokinetischen Nystagmus unterscheiden. Die Primärphase des optokinetischen Nystagmus ist ebenso wie diejenige des vestibulären Nystagmus eine langsame Augenbewegung. Ein einfaches, im Selbstbau leicht herstellbares Gerät das Optoklinoskop ermöglicht es, den optokinetischen Nystagmus unter verschiedenen schnell zu ändernden Bedingungen aus nächster Nähe zu beobachten. Beobachtet oder gefilmt wird das eine Auge hinter einem Fadengitter während das andere Auge auf das bewegte Reizmuster blickt.

In der Literatur findet sich verschiedentlich die Angabe dass der optokinetische Nystagmus im Gegensatz zum vestibulären Nystagmus mit einer schnellen Phase beginnt. Aso (1953) (dortige Abb. 3) und Jung (1953) (dortige Abb. 57 b-c) haben solche Gegenüberstellungen auch abgebildet. Aso als ENG-Kurven, Jung als Schema. Allerdings haben schon Jung & Mittermaier (1939) die von ihnen im ENG — zwar nicht immer aber meistens — beobachteten schnellen Primärphasen des optokinetischen Nystagmus auch als „Spähbewegung“ bezeichnet. Sie haben damit bereits einen optokinetischen Bewegungsvorgang vom eigentlichen optokinetischen Nystagmus unterschieden ohne freilich diesen Unterschied ausgesprochen zu haben. Eine „Spähbewegung“ kann ja nicht zum eigentlichen optokinetischen Nystagmus gehören, der ebenso wie der vestibuläre Nystagmus eine aus langsamen und schnellen Phasen in regelmässigem Wechsel zusammengesetzte *Einheit* darstellt.

Die Existenz des optokinetischen Nachnystagmus (Ohm 1935, Mackensen *et al.* 1959, 1961 und 1962) spricht neben anderem gegen die alte Auffassung, dass der optokinetische Nystagmus aus 2 Phasen zusammengesetzt ist, die im Gegensatz zum vestibulären Nystagmus voneinander unabhängig auftreten können und die als langsame Phasen Folgebewegungen als schnelle Phasen Einstellbewegungen sind.



Abb. 1 Das im Selbstbau hergestellte Optokinetoskop mit Schwenkmotor ist es Tischventilators (Ventilatorflügel entfernt) zur Beobachtung des optokinetischen Nystagmus in nächster Nähe. Es kann unter verschiedenen schnell zu ändernden Bedingungen der Reizmuster der Geschwindigkeit, ohne Brille, mit Bart, ohne Brille, mit Leuchtblende u. a. m. beobachtet und gefilmt werden.

Die Geschwindigkeit der ersten optokinetischen Nystagmusphase hat nun zwar bisher keine klinische Bedeutung. Wissenschaftlich ist sie jedoch von Interesse

- 1) für die präzise Abgrenzung des Nystagmus und
- 2) für die Einreihung des optokinetischen Nystagmus in den komplex formal und funktionell gleichartiger Nystagmusvorgänge anderer Genese (Labyrinth und Halsreflexe)

Bei Untersuchungen des optokinetischen Nystagmus mit einem einfachen, im „do-it yourself“ Verfahren hergestellten Gerät habe ich überwiegend langsame Primärphasen gesehen und daraufhin in einer Versuchsserie bei 20 meist jugendlichen Normalpersonen feststellen können, dass unter den sogleich zu beschreibenden Bedingungen (s. Abb. 1 und 2) regelmäßig die Primärphase des optokinetischen Nystagmus eine langsame Augenbewegung war. Sie trat allerdings, wie das bei der an corticale Funktionen gebundenen Optokinese nicht verwunderlich ist, ebenso wie der Nystagmus selbst, mit nicht nur individuell, sondern auch bei der gleichen Versuchsperson wechselnder Deutlichkeit auf. Elektronystagmographisch wäre ein Teil der vielfach nur sehr kurzdauernden langsamen Primärphasen wahrscheinlich nicht erfassbar gewesen. Ein „erster grosser Ausschlag“ als schnelle Primärbewegung liess sich niemals beobachten.

Ein regelmässige elektronystagmographische Registrierung wie sie im Hinblick auf den modernen Trend nahegelegt hätte habe ich auch deswegen bewusst unterlassen, weil diese einen in meiner Anordnung leicht ablesbaren Bewegungsvorgang der offenen Augen zunächst in einen mit Artefakten belasteten elektrischen Vorgang und dann noch einmal in den mechanischen Vorgang der Schreibhebel- oder Schreibdüsenbewegung transformiert, also eine hier überflüssige Doppeltransformation darstellt.

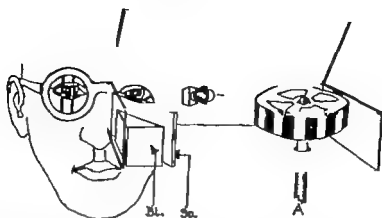


Abb. 2 Einleitung des Optokinoskop-Kastens. Das linke Auge der Versuchsperson blickt über einen Spiegel (Sp) auf die Streifentrommel, die durch die Antriebsscheibe (4) — nötigenfalls unter Zwischenschaltung einer Zahnradübersetzung — gedreht werden kann. Der Spiegel ist an einem beweglichen Dreiecksblock (Bl) befestigt, so dass die Winkelstellung des Spiegels in gewissen Grenzen verstellbar ist. Das rechte Auge wird hinter einem Fadengitter beobachtet, nötigenfalls unter Benutzung eines kleinen Fernrohrs. Durch Verwendung eines längeren Kastens von etwa 40 cm Länge kann man anderen Kastensenden eine zweite Einblicksöffnung für das rechte Auge hergestellt und unter Verwendung eines zweiten Spiegels mit dem rechten Auge auf die Streifentrommel blicken und das linke Auge beobachten werden.

Das erwähnte Gerät, das man Optokinoskop nennen könnte, besteht aus einem Kasten mit Klappdeckel (nach Art einer Zigarrenkiste) von etwa $20 \times 12 \times 6$ cm Grösse, dessen Einrichtung aus der Zeichnung der Abb. 2 hervorgeht.

Die Streifentrommeln sind handelsübliche Plastik-Filmspulen von etwa 9 cm Durchmesser. Es lassen sich beliebige Streifen und sonstige Muster als etwa 29 cm lange 2–5 cm breite Papier- oder dünne Kartonstreifen auf einfache Weise auf dem Reissbrett schnell herstellen und mit Tesaplast an den Filmspulen befestigen. Für die hier mitgeteilten Versuche wurde ein Streifenmuster von 29 abwechselnd schwarzen und weissen Streifen von je 1 cm Breite verwendet. Die Drehgeschwindigkeit der Streifentrommel betrug 30 /sec, der Blickwinkel für die ganze Trommel 23° für den mittleren Hauptteil der sichtbaren Zirkumferenz 15°. Die Achse A wurde durch den hin- und herschwenkenden Motor eines handelsüblichen Tischventilators angetrieben, dessen Ventilatorflügel entfernt waren. Durch diesen Schwenkmotor können die Streifentrommeln in beiden Drehrichtungen automatisch abwechselnd mit jeweils gleicher Geschwindigkeit gedreht werden. Die Pausen an den Umkehrpunkten sind aber dann nur kurz. Dadurch geraten die Drehungen leicht in den Bereich störender optokinetischer Nachnystagmen. Durch einen von Hand zu bedienenden Kippswitcher können daher die Drehungen entgegengesetzter Richtung auch mit beliebig langen Pausen vorgenommen werden. Mittels einer an der Drehachse angebrachten Drehscheibe oder über eine einfache Kurbel können übrigens die Drehungen der Streifentrommeln auch von Hand ausgeführt werden.

An diesem Gerät habe ich u. a. eine Patientin mit einer linksseitigen subtotalen Ophthalmoplegie bei erhaltener Sehkraft des linken Auges un-

tersucht und den am gesunden Auge auftretenden Nystagmus gefilmt¹ (Demonstration eines glitterkinematographischen Filmstreifens als endlose Schleife, so dass die Primärphase des Nystagmus in ständiger Wiederholung genau beobachtet werden kann.) Die Filmaufnahme ist darüber hinaus noch deshalb von Interesse weil am linken Auge der Patientin nur noch eine ganz geringe Adduktion aber keine Abduktion mehr möglich war und trotzdem der optokinetische Rechtsnystagmus mit einer ausgeprägten langsamen Phase nach links begann und im Schlagfeld der langsamen Phase schlug. Es genügt also, wie das seit langem bekannt ist das Wandern eines Reizmusters auf der Netzhaut des nach links unbeweglichen Auges, um am anderen Auge einen ausgeprägten optokinetischen Nystagmus zu erzeugen.

Im Anschluss an den primären Rechtsnystagmus zeigt der Film nun wiederum mit einer langsamen Phase beginnend den optokinetischen Linksnystagmus nach entgegengerichteter Drehung der Streifentrommel. Dieser Linksnystagmus ist aber wesentlich schwächer. Die kurze langsame Primärphase hätte sich mit der konventionellen Elektronystagmographie sicherlich nicht darstellen lassen. Allenfalls wäre das durch die Photo-Elektronystagmographie möglich gewesen.

Die Verschiedenheit der Intensität des Rechts- und Linksnystagmus im Film soll die erwähnte Unterschied der Deutlichkeit II und die Überlegenheit der Beobachtung über das ENG für den vorliegenden Zweck demonstrieren. Der starke Intensitätsunterschied zwischen dem Rechtsnystagmus, bei dem das linke Auge unbewegt blieb und dem schwachen Linksnystagmus, der die Restadduktion des linken Auges ausnutzen konnte kann darauf beruhen, dass der sich an den Rechtsnystagmus für die Filmaufnahme sofort anschließende Linksnystagmus durch in der zunächst ebenfalls als Rechtsnystagmus auftretenden Nachnystagmus gedämpft wird.

Auf Grund dieser Befunde sollte in Zukunft vermieden werden den optokinetischen Nystagmus dem formal und funktionell identischen vestibulären Nystagmus dadurch gegenüberzustellen und sozusagen einen Gegensatz zwischen beiden zu konstruieren, dass der optokinetische eine schnelle und der vestibuläre eine langsame Primärphase habe. Es sollte vielmehr zwischen der Gesamtheit des optokinetischen Bewegungsvorganges der Augen und dem eigentlichen optokinetischen Nystagmus unterschieden werden.

Dann, wenn z. II unter bestimmten Bedingungen der optokinetische Bewegungsvorgang mit einer schnellen Augenbewegung, dem „ersten grossen Ausschlag“ beginnt, handelt es sich II um eine nicht zum eigentlichen Nystagmus gehörende „Späh- oder Einstellbewegung“ deren Natur ob extrafoveal reflektorisch oder cortical pseudoreflektorisch noch der endgültigen Klärung bedarf und deren Auftreten u. a. von der Ausgangsblickrichtung abhängig ist (Mackensen 1966). Der eigentliche optokinetische Nystagmus

Für die Bedienung des Filmapparates habe ich Herrn Dr. Graham zu danken.

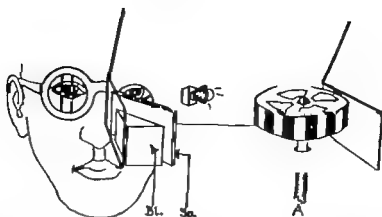


Abb. 2 Einrichtung des Optokinoskop-Kastens. Das linke Auge der Versuchsperson blickt über einen Spiegel (Sp) auf die Streifentrommel, die durch die Antriebsachse (A) — nötigenfalls unter Zwischenschaltung inner Zahnräderübersetzung — gedreht werden kann. Der Spieg. ist an einem beweglichen Dreiecksblock (Bl) befestigt, so dass die Winkelstellung des Spieg. in gewissen Grenzen verstellbar ist. Das rechte Auge wird hinter einem Fadengitter beobachtet, nötigenfalls unter Benutzung eines kleinen Fernrohrs. Durch Verwendung eines längeren Kastens von etwa 40 cm Länge kann am anderen Kastenend eine zweite Einblicköffnung für das rechte Auge hergestellt und unter Verwendung eines zweiten Spiegels mit dem rechten Auge auf die Streifentrommel geblickt und das linke Auge beobachtet werden.

Das erwähnte Gerät, das man Optokinoskop nennen könnte, besteht aus einem Kasten mit Klappdeckel (nach Art einer Zigarrenkiste) von etwa $25 \times 12 \times 6$ cm Grösse, dessen Einrichtung aus der Zeichnung der Abb. 2 hervorgeht.

Die Streifentrommeln sind handelsübliche Plastik-Filmspulen von etwa 9 cm Durchmesser. Es lassen sich beliebige Streifen und sonstige Muster als etwa 29 cm lange 2–5 cm breite Papier- oder dünne Kartonstreifen auf einfache Weise auf dem Reissabreit schnell herstellen und mit Tesaplaster an den Filmspulen befestigen. Für die hier mitgeteilten Versuche wurde ein Streifenmuster von 29 abwechselnd schwarzen und weissen Streifen von je 1 cm Breite verwendet. Die Drehgeschwindigkeit der Streifentrommel betrug 30/sec, der Blickwinkel für die ganze Trommel 23° für den mittleren Hauptteil der sichtbaren Zirkumferenz 15°. Die Achse A wurde durch den hin- und her-schwenkenden Motor eines handelsüblichen Tischventilators angetrieben, dessen Ventilatorflügel entfernt waren. Durch diesen Schwenkmotor können die Streifentrommeln in beiden Drehrichtungen automatisch abwechselnd mit jeweils gleicher Geschwindigkeit gedreht werden. Die Pausen an den Umkehrpunkten sind aber dann nur kurz. Dadurch geraten die Drehungen leicht in den Bereich störender optokinetischer Nachkristallisationen. Durch einen von Hand zu bedienenden Klappschalter können daher die Drehungen entgegengesetzter Richtung auch mit beliebig langen Pausen vorgenommen werden. Mittels einer an der Drehachse angebrachten Drehscheibe oder über eine einfache Kurbel können übrigens die Drehungen der Streifentrommeln auch von Hand ausgeführt werden.

An diesem Gerät habe ich nun eine Patientin mit einer linksseitigen subtotalen Ophthalmoplegie bei erhaltener Sehkraft des linken Auges un-

tersucht und den am gesunden Auge auftretenden Nystagmus gefilmt!¹ (Demonstration eines gitterkinematographischen Filmstreifens als endlose Schleife, so dass die Primärphase des Nystagmus in ständiger Wiederholung genau beobachtet werden kann.) Die Filmaufnahme ist darüber hinaus noch deshalb von Interesse weil am linken Auge der Patientin nur noch eine ganz geringe Adduktion aber keine Abduktion mehr möglich war und trotzdem der optokinetische Rechtsnystagmus mit einer ausgeprägten langsamen Phase nach links begann und im Schlagfeld der langsamen Phase schlug. Es genügt also, wie das seit langem bekannt ist, das Wandern eines Reizmusters auf der Netzhaut des nach links unbeweglichen Auges, um am anderen Auge einen ausgeprägten optokinetischen Nystagmus zu erzeugen.

Im Anschluss an den primären Rechtsnystagmus zeigt der Film nun wiederum mit einer langsamen Phase beginnend den optokinetischen Linksnystagmus nach entgegengerichteter Drehung der Streifentrommel. Dieser Linksnystagmus ist aber wesentlich schwächer. Die kurze langsame Primärphase hätte sich mit der konventionellen Elektronystagmographie sicherlich nicht darstellen lassen. Allenfalls wäre das durch die Photo-Elektronystagmographie möglich gewesen.

Die verschiedene Intensität des Rechts- und Linksnystagmus im Film soll die erzielten Unterschiede der Deutlichkeit und die Überlegenheit der Beobachtung über das ENG für den vorliegenden Zweck demonstrieren. Der starke Intensitätsunterschied zwischen dem Rechtsnystagmus, bei dem das linke Auge unbewegt blieb und dem schwachen Linksnystagmus, der die Restadduktion des linken Auges auszuweichen konnte, kann darauf beruhen, dass der sich an den Rechtsnystagmus für die Filmaufnahme sofort anschließende Linksnystagmus durch einen zunächst ebenfalls als Rechtsnystagmus auftretenden Nachnystagmus gedämpft wurde.

Auf Grund dieser Befunde sollte in Zukunft vermieden werden, den optokinetischen Nystagmus dem formal und funktionell identischen vestibulären Nystagmus dadurch gegenüberzustellen und sozusagen einen Gegensatz zwischen beiden zu konstruieren, dass der optokinetische eine schnelle und der vestibuläre eine langsame Primärphase habe. Es sollte vielmehr zwischen der Gesamtheit einer optokinetischen Bewegungsvorgang der Augen und dem eigentlichen optokinetischen Nystagmus unterschieden werden.

Dann wenn z. B. unter bestimmten Bedingungen der optokinetische Bewegungsvorgang mit einer schnellen Augenbewegung, dem „ersten grossen Ausschlag“ beginnt, handelt es sich um eine nicht zum eigentlichen Nystagmus gehörende „Späh- oder Einstellbewegung“ deren Natur ob extraforal reflektorisch oder cortical-pseudoreflektorisch, noch der endgültigen Klärung bedarf und deren Auftreten u. a. von der Ausgangsbliekrichtung abhängig ist (Malkensen, 1966). Der eigentliche optokinetische Nystagmus

¹Für die Bedienung des Filmapparates habe ich Herrn Dr. Grohmann zu danken.

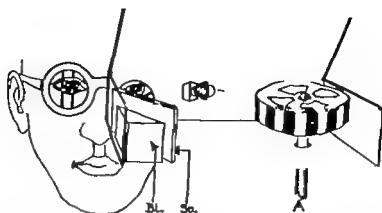


Abb. 2 Einrichtung des Optokinoskop-Kastens. Das linke Auge der Versuchsperson blickt über einen Spiegel (Sp.) auf die Streifentrommel, die durch die Antriebsachse (A) — nötigenfalls unter Zwischenschaltung einer Zahnräderübersetzung — gedreht werden kann. Der Spiegel ist an einem beweglichen Dreiecksblock (Bl.) befestigt, so dass die Winkelstellung des Spiegels in gewissen Grenzen verstellbar ist. Das rechte Auge wird hinter einem Fadengitter beobachtet, nötigenfalls unter Benutzung eines kleinen Fernrohrs. Durch Verwendung eines längeren Kastens von etwa 40 cm Länge kann am anderen Kastenende eine zweite Einblicksöffnung für das rechte Auge hergestellt und unter Verwendung eines zweiten Spiegels mit dem rechten Auge auf die Streifentrommel blickt und das linke Auge beobachtet werden.

Das erwähnte Gerät, das man Optokinoskop nennen konnte, besteht aus einem Kasten mit Klappdeckel (nach Art einer Zigarrenkiste) von etwa $20 \times 12 \times 6$ cm Größe, dessen Einrichtung aus der Zeichnung der Abb. 2 hervorgeht.

Die Streifentrommeln sind handelsübliche Plastik Filmspulen von etwa 9 cm Durchmesser. Es lassen sich beliebige Streifen und sonstige Muster als etwa 20 cm lange 2–5 cm breite Papier oder dünne Kartonstreifen auf einfache Weise auf dem Reissbrett schnell herstellen und mit Tesaplaster an den Filmspulen befestigen. Für die hier mitgeteilten Versuche wurde ein Streifenmuster von 29 abwechselnd schwarzen und weißen Streifen von je 1 cm Breite verwendet. Die Drehgeschwindigkeit der Streifentrommel betrug 30/sec, der Blickwinkel für die ganze Trommel 23° für den mittleren Hauptteil der sichtbaren Zirkumferenz 15°. Die Achse A wurde durch den hin und herschwenkenden Motor eines handelsüblichen Tischventilators angetrieben, dessen Ventilatorflügel entfernt waren. Durch diesen Schwenkmotor können die Streifentrommeln in beiden Drehrichtungen automatisch abwechselnd mit jeweils gleicher Geschwindigkeit gedreht werden. Die Pausen an den Umkehrpunkten sind aber dann nur kurz. Dadurch geraten die Drehungen leicht in den Bereich störender optokinetischer Nachnystagmen. Durch einen von Hand zu bedienenden Kippschalter können daher die Drehungen entgegengesetzter Richtung auch mit beliebig langen Pausen vorgenommen werden. Mittels einer an der Drehachse angebrachten Drehscheibe oder über eine einfache Kurbel können übrigens die Drehungen der Streifentrommeln auch von Hand ausgeführt werden.

An diesem Gerät habe ich nun eine Patientin mit einer linksseitigen subtotalen Ophthalmoplegie bei erhaltener Sehkraft des linken Auges un-

nystagmu post-optocinétique prouve ce fait. Il comporte en plus, des mouvements rapides de nature lueuse (Späh und Einstellbewegungen) qui sont distincts du nystagmu proprement dit. C'est pourquoi en dehors de tout autre on doit distinguer la totalité des mouvements optocinétiques du nystagmus ptocinétique. La phase initiale du nystagmus est comme celle du nystagmus vestibulaire un mouvement lent des yeux. L'Optokinoskop un appareil très simple de fabrication facile permet d'observer le nystagmu ptocinétique à très court distance dans des conditions susceptibles d'être rapidement modifiées. Ainsi a-t-on la possibilité d'observer ou de filmer l'un des deux yeux derrière un treillage à 11 mm, tandis que l'autre regarde les mouvements du tambour à stries.

LITERATUR

- Asch, J. 1933 Analytische observation the labyrinthine Nystagmus by lectronystagmography. The relation of the rotational nystagmus with the 11. *Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Basel* 27: 293
- J. A. H. 1933 Nystagmographie. Zur Physiologie und Pathologie des optisch-vestibulären Systems beim Menschen *Handb. d. f. u. Med.* 4: A. H. 1: 1225 Berlin Göttingen-H. H. H. Verlag
- J. A. H. und M. H. 1937 Z. objektive Registrierung und Analyse verschiedener Nystagmusformen Vestibulärer optokinetischer und pontaner Nystagmus. *Arch. Otol. Rhinol. Laryng.* 144: 410
- M. H. 1938 Z. Theorie des optokinetischen Nystagmus. *Arch. Otol. Rhinol. Laryng.* 144: 410
- 1944 *Arch. Otol. Rhinol. Laryng.* 144: 410
- M. H. 1944 Untersuchungen zu Physiologie des optokinetischen Nystagmus. *Graefes Arch. Ophthalm.* 160: 497
- 1961 *Arch. Ophthalm.* 163: 170.
- 1962: *Arch. Ophthalm.* 163: 60
- M. H. und M. H. 1944 D. Geschwindigkeit der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus. *Ebd.* 162: 400
- Oss, P. 1933 Der optokinetische Nystagmus unter normalen Bedingungen. *Disse. in Hon.*

H. H. H. 71

26 Göttingen Deutschland

DISCUSSION

C. F. Cre. H. H. Frenzel. A. H. de l'enregistrement ENG en courant continu et l'occasion des comparaisons entre le nystagmu par stimulation pendulaire et optocinétique. Je peux confirmer l'intéressant résultat de Prof. Frenzel. En effet on peut débiter le nystagmu optocinétique par un mouvement conditionnel que le globe oculaire soit en position de repos ou de regard direct.

J. D. Hood. I congratulate Mr. Frenzel on his recent experiments. We too have been interested in the initial phase of optokinetic nystagmus. In our investigation the subject sat in total darkness inside a large optokinetic drum revolving at 20 per sec. The interior of the drum was illuminated from time to time

kann damit in funktionell und formal gleichartige normale Nystagmen anderer Genese zwanglos eingeordnet werden

Der Sinn des normalen Nystagmus dessen physiologische Wichtigkeit aus seiner *Dreifach-Sicherung* (Auge Labryrinth Halsreflexe) hervorgeht ist die Fixation bewegter Objekte: Er hat die Aufgabe die scheinbar oder tatsächlich bewegte Umgebung nach Art einer Kinaufnahme in Einzelbilder zu zerlegen, um etwa im Falle langsamer Eigendrehungen die Umgebung als stillstehend wahrzunehmen oder im Falle einer tatsächlich bewegten Umgebung scharfe Teilbilder zu erhalten

In Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Bedingungen treten zusätzlich schnelle Augenbewegungen auf die im Extremfalle nämlich beim schnellen Anvisieren eines stillen Zieles, den Drehnystagmus und den optokinetischen Nystagmus vollständig auslöschen und die Augen — unter einem kurzdauernden Lidschluss — über ihre Primärstellung hinaus dem Ziel entgegenschleudern

Zum Schluss noch zwei Abbildungen aus der Literatur in denen als Nebenfund die Primärphase optokinetischer Nystagmen registriert wurde die als langsame Augenbewegung sehr deutlich erkennbar ist

Die erste zeigt die Zusammenstellung aller 11 Kurvenanfänge des normalen optokinetischen Nystagmus, die Ph. Ohm Jun (1935) mit der Fadenhebel-Nystagmographie seines Vaters J. Ohm aufgezeichnet und abgebildet hat Mit nur einer Ausnahme sind langsame Primärphasen vorhanden

Ferner wird im IWF Film² von Mackensen (Tübingen) der Beginn eines optokinetischen Nystagmus im ENG dargestellt der ebenfalls mit aller Deutlichkeit die langsame Primärphase zeigt

SUMMARY

The optokinetic nystagmus like the vestibular nystagmus, is an entity consisting of slow and fast phases. The existence of optokinetic after nystagmus as well as other features, support this thesis. Furthermore there are rapid searching and adjusting movements, which are not components of true nystagmus. For this reason it is necessary to differentiate clearly between optokinetic eye movements and true optokinetic nystagmus. Its primary phase is like the one of vestibular nystagmus a slow movement of the eyeball. The Optokinoskop a simple self-constructable instrument makes it possible to observe the optokinetic nystagmus from a short distance under quickly alterable conditions. One observes (or films) one eye behind a thread-grate, while the other looks by means of a mirror at the moved irritation-pattern.

RÉSUMÉ

Le nystagmus optocinétique est une entité comme le nystagmus vestibulaire il est constitué de deux phases, l'une lente l'autre rapide. L'existence d'un

Lehrfilm des Institut für den wissenschaftlichen Film in Göttingen über die Elektromyographische Untersuchung des optischen Nystagmus

nystagmus post-optocinétique prouve ce fait. Il comporte en plus, des mouvements rapides de nature visuelle (Späh- und Finstellbewegungen) qui sont distincts du nystagmus proprement dit. C'est pourquoi en dehors de tout autre on doit distinguer la totalité des mouvements optocinétiques du nystagmus optocinétique. La phase initiale du nystagmus est comme celle du nystagmus vestibulaire un mouvement lent des yeux. L'Optokinoskop, un appareil très simple de fabrication facile permet d'observer le nystagmus optocinétique à très courte distance dans des conditions susceptibles d'être rapidement modifiées. Ainsi a-t-on la possibilité d'observer ou de filmer l'un des deux yeux derrière un treillage à 3 mm, tandis que l'autre regarde les mouvements du tambour à spirale.

LITERATUR

- Asa, J. 1943 Analytic investigations on the labyrinthine Nystagmus by Electronystagmography. The relation of the rotational nystagmus with the lesion. *Vilpas Univ School / Med Acta Med Biol* 1: 225
- Jäger, R. 1933 Nystagmographie. Zur Physiologie und Pathologie des optisch-vestibulären Systems beim Menschen. *Handb d Inn Med* 3te Auflage, 1: 1225 Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer Verlag.
- Jäger, R. und Mitternauer, R. 1939 Zu objektiver Registrierung und Analyse verschiedener Nystagmusformen Vestibulärer optokinetische und postaler Nystagmus in ihren Wechselbeziehungen. *Arch Ohr Nas Kehl phthal* 134: 410
- Mackay, G. 1938 Z. Theorie des optokinetischen Nystagmus. *Mandbildner / Augenheilk* 133: 769
- 1946 Briefliche Mitteilung
- Mackay, G. et al. 1939 Untersuchung zur Physiologie des optokinetischen Nystagmus. *Graves. Arch. Ophthal* 169: 497
- 1941 *Arch. Ophthal* 163: 170
- 1942 *Arch. Ophthal* 165: 80
- Mackay, G. und Schwachner, J. 1940 Die Geschwindigkeit der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus. *Ebenda*, 162: 400
- Ono, P. 1935 Der optokinetische Nystagmus unter normalen Bedingungen. *Dissertation K.*

Helmholtzweg 74

31 Göttingen Deutschland

DISCUSSION

C. F. Greiner & Mr Frenzel. A. F. III de l'enregistrement ENG en courant continu et l'occasion des comparaisons entre le nystagmus par stimulation pendulaire et optocinétique. J. peut confirmer l'intéressante observation clinique de prof. Frenzel. En effet, nous voyons débiter le nystagmus optocinétique par un scotome lent à condition que le globe oculaire soit en position de repos dans le regard direct.

J. D. Hood. I congratulate M. Frenzel on his elegant experiments. We too have been interested in the initial phase of optokinetic nystagmus. In our investigation the subject sat in total darkness in front of a large optokinetic drum revolving at 20° per sec. The interior of the drum was illuminated from time to time

kann damit in funktionell und formal gleichartige normale Nystagmen anderer Genese zwanglos eingereiht werden

Der Sinn des normalen Nystagmus dessen physiologische Wichtigkeit aus seiner Dreifach-Sicherung (Auge Labyrinth Halsreflexe) hervorgeht, ist die Fixation bewegter Objekte. Er hat die Aufgabe die scheinbar oder tatsächlich bewegte Umgebung nach Art einer Kinaufnahme in Einzelbilder zu zerlegen, um etwa im Falle langsamer Eigendrehungen die Umgebung als stillstehend wahrzunehmen oder im Falle einer tatsächlich bewegten Umgebung scharfe Teilbilder zu erhalten.

In Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Bedingungen treten zusätzlich schnelle Augenbewegungen auf die im Extremfalle nämlich beim schnellen Anvisieren eines seitlichen Zieles, den Drehnystagmus und den optokinetischen Nystagmus vollständig auslöschen und die Augen — unter einem kurzdauernden Lidschluss — über ihre Primärstellung hinaus dem Ziel entgegenschleudern.

Zum Schluss noch zwei Abbildungen aus der Literatur in denen als Nebenbefund die Primärphase optokinetischer Nystagmen registriert wurde, die als langsame Augenbewegung sehr deutlich erkennbar ist.

Die erste zeigt die Zusammenstellung aller 11 Kurvenanfänge des normalen optokinetischen Nystagmus die J. H. Ohm jun. (1935) mit der Fadenhebel-Nystagmographie seines Vaters J. Ohm aufgezeichnet und abgebildet hat. Mit nur einer Ausnahme sind langsame Primärphasen vorhanden.

Ferner wird im IWF Film² von Mackensen (Tübingen) der Beginn eines optokinetischen Nystagmus im ENG dargestellt, der ebenfalls mit aller Deutlichkeit die langsame Primärphase zeigt.

SUMMARY

The optokinetic nystagmus, like the vestibular nystagmus, is an entity consisting of slow and fast phases. The existence of optokinetic after nystagmus as well as other features, support this thesis. Furthermore there are rapid searching and adjusting movements, which are not components of true nystagmus. For this reason it is necessary to differentiate clearly between optokinetic eye movements and true optokinetic nystagmus. Its primary phase is like the one of vestibular nystagmus, a slow movement of the eyeball. The "Optokinoskop" a simple self-constructable instrument makes it possible to observe the optokinetic nystagmus from a short distance under quickly alterable conditions. One observes (or films) one eye behind a thread-grate, while the other looks by means of a mirror at the moved irritation pattern.

RESUME

Le nystagmus optocinétique est une entité comme le nystagmus vestibulaire. Il est constitué de deux phases, l'une lente, l'autre rapide. L'existence d'un

Lehrfilm des Instituts für den wissenschaftlichen Film in Göttingen über die Elektronystagmographie des optokinetischen Nystagmus

nystagmus post-optocinétique prouve ce fait. Il comporte en plus, des mouvements rapides de nature visuelle (Spill- und Einstellbewegungen) qui sont distincts du nystagmus proprement dit. C'est pourquoi en dehors de tout autre on doit distinguer la totalité des mouvements optocinétiques du nystagmus optocinétique. La phase initiale de nystagmus est comme celle du nystagmus vestibulaire un mouvement lent des yeux. L'Optokinoskop un appareil très simple de fabrication et il permet d'observer le nystagmus ptocinétique à très courte distance dans des conditions susceptibles d'être rapidement modifiées. Ainsi 4-0 la possibilité d'observer ou d'illuminer l'un des deux yeux derrière un treillage à fil minces, tandis que l'autre regard les mouvements du tambour à stryct.

LITERATUR

- Aso, J. 1933 Analytic observation on the labyrinthine Nystagmus by lectronystagmography. The relation of the rotational nystagmus with the lesion. *Village's Univ. School of Med. Sci. Med. Biol.* 1: 323.
- Jacobs, R. 1933 Nystagmographia. In: *Physiologie und Pathologie des visuell-vestibulären Systems beim Menschen*. Hdb. d. Med. 41. Aufl. 1: 1325. Berlin-Göttingen-Hildesheim, Springer Verlag.
- Jacobs, R. und Mittermaier, R. 1939 Zur objektiven Registrierung und Analyse verschiedener Nystagmusformen Vestibulärer optokinetischer und spontaner Nystagmus in ihrem Wechselbeziehungen. *Arch. Oh. Ver. K. u. H. physiol.* 148: 410.
- MacLennan, G. 1938 Z. Theori des optokinetischen Nystagmus. *Monatsh. f. Augenheilkunde* 132: 769.
- 1944 Briefliche Mitteilung.
- MacLennan, G. 1959 Untersuchungen zu Physiologie des optokinetischen Nystagmus. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 100: 497.
- 1961 *Arch. Ophthalmol.* 103: 170.
- 1962 *Arch. Ophthalmol.* 103: 60.
- MacLennan, G. und Schmitt, J. 1960 Die Geschwindigkeit der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus. *Ebenda*, 102: 400.
- Otto, P. 1925 Der optokinetische Nystagmus unter normalen Bedingungen. *Dissertation* A 1.

Helmholtzweg 74
34 Göttingen Deutschland

DISCUSSION

C. F. Creel, A. M. Frenzel, A. F. Ide d. l'enregistrement ENG en courant continu et l'observation des comparaisons entre le nystagmus par stimulation pendulaire et ptocinetique. Je peux confirmer l'intéressante observation clinique de prof. Frenzel. En effet, on voyait débiter le nystagmus ptocinétique par le secousse lent à condition que le globe oculaire soit en position de repos du regard direct.

J. D. Hood I congratulats M. Frenzel on his elegant experiments. We too have been interested in the initial phase of optokinetic nystagmus. In our investigation the subject sat in total darkness inside a large optokinetic drum revolving at 70 per sec. The interior of the drum was illuminated from time to time

kann damit in funktionell und formal gleichartige normale Nystagmen anderer Genese zwanglos eingeordnet werden

Der Sinn des normalen Nystagmus, dessen physiologische Wichtigkeit aus seiner *Dreifach-Sicherung* (Auge Labrynth Halsreflexe) hervorgeht ist die Fixation bewegter Objekte. Er hat die Aufgabe die scheinbar oder tatsächlich bewegte Umgebung nach Art einer Kinophotographie in Einzelbilder zu zerlegen, um etwa im Falle langsamer Eigendrehungen die Umgebung als stillstehend wahrzunehmen oder im Falle einer tatsächlich bewegten Umgebung scharfe Teilbilder zu erhalten.

In Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Bedingungen treten zusätzlich schnelle Augenbewegungen auf die im Extremfalle nämlich beim schnellen Anvisieren eines seitlichen Zieles, den Drehnystagmus und den optokinetischen Nystagmus vollständig auslöschen und die Augen — unter einem kurzdauernden Lidschluss — über ihre Primärstellung hinaus dem Ziel entgegenschleudern.

Zum Schluss noch zwei Abbildungen aus der Literatur in denen als Nebenbefund die Primärphase optokinetischer Nystagmen registriert wurde die als langsame Augenbewegung sehr deutlich erkennbar ist.

Die erste zeigt die Zusammenstellung aller 11 Kurvenanfänge des normalen optokinetischen Nystagmus, die Ph. Ohm jun. (1935) mit der Fadenhebel Nystagmographie seines Vaters J. Ohm aufgezeichnet und abgebildet hat. Mit nur einer Ausnahme sind langsame Primärphasen vorhanden.

Ferner wird im IWF Film² von Mackensen (Tübingen) der Beginn eines optokinetischen Nystagmus im ENG dargestellt der ebenfalls mit aller Deutlichkeit die langsame Primärphase zeigt.

SUMMARY

The optokinetic nystagmus, like the vestibular nystagmus is an entity consisting of slow and fast phases. The existence of optokinetic after-nystagmus as well as other features support this thesis. Furthermore there are rapid searching and adjusting movements, which are not components of true nystagmus. For this reason it is necessary to differentiate clearly between optokinetic eye movements and true optokinetic nystagmus. Its primary phase is like the one of vestibular nystagmus a slow movement of the eyeball. The "Optokinoskop" a simple self-constructable instrument makes it possible to observe the optokinetic nystagmus from a short distance under quickly alterable conditions. One observes (or films) one eye behind a thread-grate while the other looks by means of a mirror at the moved irritation pattern.

RESUME

Le nystagmus optocinétique est une entité comme le nystagmus vestibulaire. Il est constitué de deux phases: l'une lente l'autre rapide. L'existence d'un

Lehrfilm des Instituts für den wissenschaftlichen Film in Göttingen über die Elektronystagmographie des optokinetischen Nystagmus

DIE TONSILLE ALS LYMPHOZYTÄRES ORGAN

A. MEYER ZUM GOTTESBERGE und E. KOBURG

Düsseldorf/ Deutschland

Cytokinetische Untersuchungen an der Tonsille zeigen, dass die Lymphozyten in den Follikeln („Keimzentren“) gebildet werden von hier als immunologisch kompetente Zellen in das Kryptenepithel wandern dort oder in dessen Nähe mit Antigenen in Kontakt kommen und oft nur in das interfollikuläre lymphatische Grundgewebe zurückwandern. Als immunologische „Gedächtniszellen“ (Burnet) sind sie nun in der Lage die Funktionen der immunologischen Abwehr und Selbstkontrolle zu erfüllen.

In den letzten Jahren haben neue immunbiologische Erkenntnisse unser Wissen ausserordentlich bereichert. Als Grundprinzip der Immunbiologie kann man die Antigen-Antikörperreaktionen, die zur Erhaltung der biologischen Spezifität des Individuums dienen, bezeichnen. Mit diesen Immunisierungsvorgängen ist vorzugsweise das lymphozytäre System betraut, zu dem neben der weissen Pulpa der Milz, dem Thymus, den Lymphknoten usw. die Tonsillen zu zählen sind. Wer sich mit der Physiologie der Tonsillen beschäftigen will, kann an diesen Erkenntnissen nicht vorbeigehen. Die Frage nach der Funktion der Tonsillen ist vorwiegend ein Problem der Immunbiologie und kann nur im Zusammenhang mit der allgemeinen Funktion des lymphozytären Systems betrachtet werden.

Es gilt heute als erwiesen, dass die kleinen Lymphozyten Träger der zellständigen Antikörper sind, während die humoralen Antikörper von den Plasmazellen gebildet werden, die ihrerseits Abkömmlinge der Lymphozyten sind. Als Träger der zellständigen Antikörper bewahren die Lymphozyten das immunbiologische Gedächtnis („memory-cells“). Es ist ihre Aufgabe, die durch das Antigen stimulierte Information zu speichern und gegebenenfalls — bei wiederholtem Antigenkontakt — erneut Antikörper zu reproduzieren.

Als Bildungsstätte der kleinen Lymphozyten gilt für die Fetalperiode und für die ersten Lebensmonate der Thymus. Burnet (1959) und Miller (1962) vermuteten, dass im Thymus eine für das ganze Leben ausreichende Stammzellpopulation immunologisch „kompetenter“ Zellen gebildet wird, die sich in den späteren lymphatischen Organen lediglich reproduzieren. Man nimmt heute an, dass zunächst in der Thymus der Organismus mit Zellen bevölkert wird, die mit Antigenen reagieren können, und dass später die zahllosen Follikel der lymphatischen Organe an dieser Aufgabe teilnehmen und diese mit der Involution des Thymus ganz übernehmen.

and recordings made of the resultant nystagmus. We found that in a high proportion of the recordings the initial movement was a slow phase. It was, however, of short duration and its velocity was always considerably less than that of the following slow phases. Our interpretation of this first movement is that it is brought about by the peripheral mechanism before the captation reflex has begun to function. Thereafter it is always the fast component which dominates the nystagmus.

II Frenzel (Antwort) Den Herren Greiner und Hood danke ich sehr für ihre Diskussionsbemerkung. Herr Greiner ist wie ja schon aus seinen vorzüglichen Gleichstromverstärker Kurven heute vormittag hervorging ebenfalls der Meinung dass die Primärphase des optokinetischen Nystagmus eine langsame Augenbewegung ist und Herr Hood kommt mit der Majorität von 70% zum gleichen Ergebnis. Es hängt natürlich von den sehr variablen Versuchsbedingungen ab wie gross die Majorität ausfällt wobei es mir aber zweifelhaft erscheint, ob in meiner Versuchsanordnung wie Herr de Wit meint ein subkortikaler optokinetischer Nystagmus entstehen muss. Worauf es mir ankommt, ist die Trennung eines eigentlichen als gesetzmässig formale Einheit anzusehenden Nystagmus von der Gesamtheit der optokinetischen Bewegungsvorgänge und seine Eingliederung in den physiologischen Komplex des normalen Nystagmus, wie das im Manuskript eingehender dargelegt ist. Unter dem Gesichtspunkt dieser Trennung bestehen wie ich glaube zwischen den Befunden von Herrn Hood und den meinen keine Widersprüche.

DIE TONSILLE ALS LYMPHOZYTÄRES ORGAN

A. MEYER ZUM GOTTESBERGE und E. KOBURG
Düsseldorf Deutschland

Cytokinetische Untersuchungen an der Tonsille zeigen, dass die Lymphocyten in den Follikeln („Keimzentren“) gebildet werden, von hier als immunologisch kompetente Zellen in das Kryptenepithel wandern, dort oder in dessen Nähe mit Antigenen in Kontakt kommen und offenbar in das interfollikuläre lymphatische Grundgewebe zum wandern. Als immunologische Gedächtniszellen (Burnet) sind sie nun imstande, die Funktionen der immunologischen Abwehr und Selbstkontrolle zu erfüllen.

In den letzten Jahren haben neue immunbiologische Erkenntnisse unser Wissen außerordentlich bereichert. Als Grundprinzip der Immunbiologie kann man die Antigen-Antikörperreaktionen, die zur Erhaltung der biologischen Spezifität des Individuums dienen, bezeichnen. Mit diesen Immunisierungsvorgängen ist vorzugsweise das lymphozytäre System betraut, zu dem neben der weissen Pulpa der Milz, dem Thymus, den Lymphknoten usw. die Tonsillen zu zählen sind. Wer sich mit der Physiologie der Tonsillen beschäftigen will, kann an diesen Erkenntnissen nicht vorbegehen. Die Frage nach der Funktion der Tonsillen ist vorwiegend ein Problem der Immunbiologie und kann nur im Zusammenhang mit der allgemeinen Funktion des lymphozytären Systems betrachtet werden.

Es gilt heute als erwiesen, dass die kleinen Lymphocyten Träger der zellständigen Antikörper sind, während die humoralen Antikörper von den Plasmazellen gebildet werden, die ihrerseits Abkömmlinge der Lymphocyten sind. Als Träger der zellständigen Antikörper bewahren die Lymphocyten das immunbiologische Gedächtnis („memory-cells“). Es ist ihre Aufgabe, die durch das Antigen stimulierte Information zu speichern und gegebenenfalls — bei wiederholtem Antigenkontakt — erneut Antikörper zu reproduzieren.

Als Bildungsorte der kleinen Lymphocyten gilt für die Fetalperiode und für die ersten Lebensmonate der Thymus. Burnet (1939) und Miller (1962) vermuteten, dass im Thymus eine für das ganze Leben ausreichende Stammzellpopulation immunologisch „kompetenter“ Zellen gebildet wird, die sich in den späteren lymphatischen Organen lediglich reproduzieren. Man nimmt heute an, dass zunächst der Thymus den Organismus mit Zellen besorgt, die mit Antigenen reagieren können, und dass später die zahllosen Follikel der lymphatischen Organe an dieser Aufgabe teilnehmen und diese mit der Involution des Thymus ganz übernehmen.

An die Thymusperiode der Fetalzeit und der ersten Lebensmonate schliesst sich eine Periode an in der das Tonsillengewebe seine stärkste Ausbildung erfährt. Man könnte u. E. im Anschluss an eine Thymusphase von einer immunbiologischen Tonsillenphase im Verlauf des Lebens sprechen. An den Eingängen des Digestions- und Respirationstraktes gelegen (manche Spezies haben sogar eine vaginal und Aftermandel) vermögen die Tonsillen die zur Erhaltung der biologischen Spezifität notwendigen Immunisierungsvorgänge auf eine relativ ungefährliche und daher biologisch sinnvolle Weise durchzuführen durch Antigen-Lymphozytenkontakt in der Schleimhaut. Ein solcher Kontakt kann im Lymphknoten oder der Milz nur nach einer Wundsetzung und nach Resorption des Antigens durch Lymphe oder Blut erfolgen. Es ist kein Zweifel, dass hierbei die Gefährdung des Organismus wesentlich grösser ist und dass die Entwicklung von Schleimhaut-Lymphsystemen einen evolutionären Fortschritt bedeutet.

Merkwürdigerweise wird von der immunbiologischen Forschung die Tonsille selten als würdiges Objekt angesehen. Die Anzahl der immunbiologischen Arbeiten, die die Tonsillen zum Gegenstand haben, ist verschwindend gering gegenüber denjenigen, die sich mit der immunbiologischen Funktion der Milz, der Lymphknoten und des Thymus befassen. Die Arbeiten von laryngologischer Seite würdigen oft nicht ausreichend die Fortschritte der Immunbiologie.

Vor 4 Jahren begannen wir uns mit der Zellproliferation und Zellkinetik des Tonsillengewebes zu beschäftigen. Als Versuchsobjekt wählten wir die Kaninchentonsille. Über erste Ergebnisse haben wir auf der Tagung in Edinburgh 1963 berichtet, ohne zunächst immunbiologische Gesichtspunkte zu berücksichtigen und ohne wie wir gestehen müssen, mit dem heutigen Stand der immunbiologischen Forschung vertraut zu sein. Die Beschäftigung mit diesem Forschungsgebiet hat eine Reihe von Fragen aufgeworfen, die wir z. T. durch neue Untersuchungen beantworten konnten, die aber z. T. noch zu beantworten sind.

a) Die Frage der Keimzentren und der Lymphozytenwanderung

Wir stellten damals eine rege Zellproliferation in den hinteren Abschnitten der Sekundärfollikel mit der autoradiographischen H³-Thymidin-Methode fest. Nach der Applikation sahen wir im Laufe der Zeit mehr und mehr markierte Zellen in den zentralen und vorderen Abschnitten der Follikel erscheinen. Allmählich traten auch in den anfangs nicht markierten Lymphozytenkappen markierte d. h. neugebildete Lymphozyten auf, die solange an Zahl zunahmen, bis schliesslich nahezu alle Lymphozyten in den Kappen markiert waren. Wir schlossen daraus, dass die Follikel-Nebenbildungsstätten von Lymphozyten wirkliche Keimzentren sind und dass die neugebildeten Lymphozyten in die Lymphozytenkappen auswandern.

Es erschien uns aber im Verlaufe unserer weiteren Überlegungen und Versuche notwendig, den Beweis zu führen, dass die Lymphozyten nicht

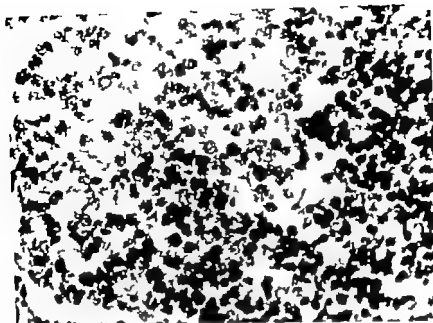


Abb. 1 Autoradiogramm eines Sekundärfollikels der Kaninchenthymus, 48 Stunden nach intravenöser Injektion von $1 \mu\text{Ci}$ ^3H -Thymidin. Man erkennt, dass praktisch alle Zellen des Kapselstromas und viele kleine Lymphozyten der Lymphozytenkappe markiert sind. Vergrößerung 450fach, HE-Gegenfärbung.

aus der peripheren Zirkulation stammen, wie seit Hellman von zahlreichen Untersuchern angenommen wurde. Zu diesem Zwecke führten wir folgende Versuche aus:

1) Bei 6 Versuchstieren wurde eine kleine H^3 -Thymidin-Menge mit hoher spezifischer Aktivität in die isolierte Carotis injiziert. Die Versuchstiere wurden nach 5 Minuten, 24 und 48 Stunden getötet. In Autoradiogrammen mit langer Exposition (120 Tage) beobachteten wir markierte Lymphozyten in der homologen Tonsille und 2–3 Lymphknoten der Nachbarschaft. Die kontralaterale Tonsille und die übrigen Lymphknoten waren vollständig unmarkiert. Das Markierungsbild der homologen Tonsille entsprach in seinen Einzelheiten ganz dem Bild bei intravenöser Injektion.

2) Beweisende noch war folgender Versuch. Wir entnahmen Lymphozyten aus dem Ductu thoracicus, markierten sie *in vitro* mit H^3 -Cytidin und reinjizierten sie in die Carotis des gleichen Versuchstieres. Bei dieser Versuchsanordnung konnten keine markierten Lymphozyten in den Kapseln gefunden werden, sondern nur im perifollikulären lymphatischen Gewebe.

Wir halten es daher für erwiesen, dass die Lymphozytenbildung in den Tonsillen vollständig von den Keimzentren ausgeht und dass die in den Kapseln auftauchenden kleinen Lymphozyten ausschließlich aus den dahinter liegenden Keimzentren stammen.

An die Thymusperiode der Fetalzeit und der ersten Lebensmonate schliesst sich eine Periode an in der das Tonsillengewebe seine stärkste Ausbildung erfährt. Man könnte es im Anschluss an eine Thymusphase von einer immunbiologischen Tonsillenphase im Verlauf des Lebens sprechen. An den Eingängen des Digestions- und Respirationstraktes gelegen (manche Spezies haben sogar eine Vaginal- und Aftermandel) vermögen die Tonsillen die zur Erhaltung der biologischen Spezifität notwendigen Immunisierungsvorgänge auf eine relativ ungefährliche und daher biologisch sinnvolle Weise durchzuführen durch Antigen-Lymphozytenkontakt in der Schleimhaut. Ein solcher Kontakt kann im Lymphknoten oder der Milz nur nach einer Wundsetzung und nach Resorption des Antigens durch Lymphe oder Blut erfolgen. Es ist kein Zweifel, dass hierbei die Gefährdung des Organismus wesentlich grösser ist und dass die Entwicklung von Schleimhaut-Lymphsystemen einen evolutionären Fortschritt bedeutet.

Merkwürdigerweise wird von der immunbiologischen Forschung die Tonsille selten als würdiges Objekt angesehen. Die Anzahl der immunbiologischen Arbeiten, die die Tonsillen zum Gegenstand haben, ist verschwindend gering gegenüber denjenigen, die sich mit der immunbiologischen Funktion der Milz, der Lymphknoten und des Thymus befassen. Die Arbeiten von laryngologischer Seite würdigen oft nicht ausreichend die Fortschritte der Immunbiologie.

Vor 4 Jahren begannen wir uns mit der Zellproliferation und Zellkinetik des Tonsillengewebes zu beschäftigen. Als Versuchsobjekt wählten wir die *kaninchentonsille*. Über erste Ergebnisse haben wir auf der Tagung in Edinburgh 1963 berichtet, ohne zunächst immunbiologische Gesichtspunkte zu berücksichtigen und ohne, wie wir gestehen müssen, mit dem heutigen Stand der immunbiologischen Forschung vertraut zu sein. Die Beschäftigung mit diesem Forschungsgebiet hat eine Reihe von Fragen aufgeworfen, die wir z. T. durch neue Untersuchungen beantworten konnten, die aber z. T. noch zu beantworten sind.

a) Die Frage der Keim-entrennung und der Lymphozytenwanderung

Wir stellten damals eine regle Zellproliferation in den hinteren Abschnitten der Sekundärfollikel mit der autoradiographischen H^3 -Thymidin-Methode fest. Nach der Applikation sahen wir im Laufe der Zeit mehr und mehr markierte Zellen in den zentralen und vorderen Abschnitten der Follikel erscheinen. Allmählich traten auch in den anfangs nicht markierten Lymphozytenkappen markierte d. h. neugebildete Lymphozyten auf, die solange an Zahl zunahmen, bis schliesslich nahezu alle Lymphozyten in den Kappen markiert waren. Wir schlossen daraus, dass die Follikel-Neubildungsstätten von Lymphozyten wirkliche Keimzentren sind und dass die neugebildeten Lymphozyten in die Lymphozytenkappen auswandern.

Es erschien uns aber im Verlaufe unserer weiteren Überlegungen und Versuche notwendig, den Beweis zu führen, dass die Lymphozyten nicht

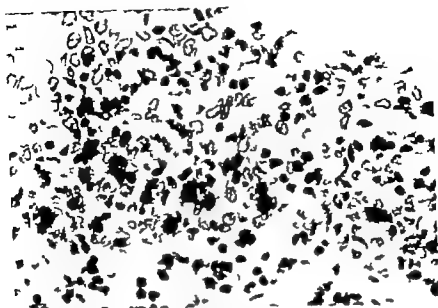


Abb. 2. Autoradiogramm des reich liierten Epithel der Kainichentonsille 10 Minuten nach intra-ösophagealer Injektion von ^3H -Thymidin. In den Maschen des Epithel erkennt man zahlreiche stark markierte lymphatische Zellen, die nach Grösse und Aussehen den *in-vitro*- und *in-vivo*-Versuchen bekannten transformierten, ehemaligen kleinen Lymphozyten entsprechen. Vergrößerung 850fach, HE-Gegenfärbung.

nach Auswanderung unmittelbar zum Bestandteil des zirkulierenden oder perisollikulär angeordneten Lymphozytenpool werden. In diesem Falle müssten allerdings die im kryptenepithel auftauchenden markierten Lymphozyten aus diesem Pool stammen. Unsere Versuche mit intracarotidaler Injektion bei der nur Zellen der homologalen Tonsille markiert wurden, zeigen jedoch, dass die im retikulierten Epithel auftauchenden Zellen nur aus den keimzentren stammen können, denn nur in der homologalen Tonsille finden sich bei dieser Versuchsanordnung markierte Zellen im Epithel. Die Lymphozyten der Tonsille scheinen also einen zweiten Antigenkontakt im Epithel zu suchen.

b) Das Schicksal der Lymphozyten im Epithel

Durch *in-vitro*- und *in-vivo*-Versuche ist gesichert, dass durch Antigenstimulus aus kleinen Lymphozyten grosse zytoplasmareiche Zellen entstehen, die sich teilen können und in späteren Stadien auch humorale Antikörper produzieren. Im Rahmen der immunologischen Primärreaktion beginnt die Plasmazellvermehrung erst am 3–5. Tag nach dem Antigenkontakt, d. h. nach einer Zeit, die erforderlich ist, um aus den Stammzellen kleine Lymphozyten und aus diesen wiederum grosse Zellen entstehen zu lassen.

In der subepithelialen Zone und in den Maschen des Epithels der Ton-

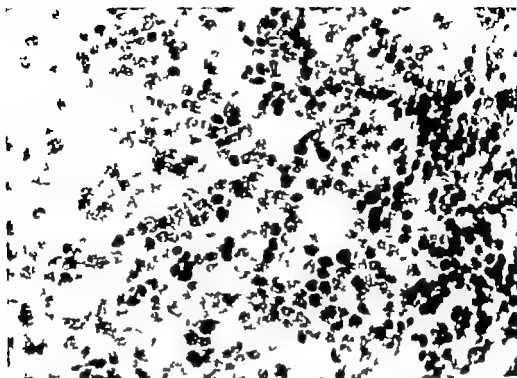


Abb. 2 Autoradiogramm eines Sekundärl Milz Is der Kaninchentonaille 48 Stunden nach intraarterieller Injektion von H^3 Thymidin in die isolierte Arteria carotis der betreffenden Seite. Eine derartige Applikationsweise kommt dem flash-labelling der Tonsillen einer Seite und weniger in der Nachbarschaft befindlicher Gewebe gleich. Man erkennt, dass fast in Übereinstimmung mit dem Ergebnis nach intravenöser Injektion ebenfalls sehr viele Zellen des Keimzentrums und eine beträchtliche Zahl kleiner Lymphozyten der Kappe markiert sind. Die Markierung ist in gesamt etwa schwache Vergrößerung 550fach, HE-Gegenfärbung.

In unseren früheren Untersuchungen waren wir davon ausgegangen, dass die neugebildeten Lymphozyten „jungfräuliche“ Lymphozyten seien, die noch keinem Antigenkontakt ausgesetzt waren. Wir hatten angenommen, dass diese Lymphozyten erst in der subepithelialen Zone oder dem retikulierten Epithel ihren ersten Antigenkontakt erhielten.

Neuere Untersuchungen von White (1963) und Hanna (1964) an Lymphknoten und Milz zeigen jedoch, dass die neugebildeten Lymphozyten bereits Antikörper enthalten und das Ergebnis einer durch Antigene induzierten Zellproliferation der Keimzentren sind. Es gilt inzwischen als gesichert, dass die Proliferation in den Keimzentren der Lymphknoten und der Milz nur nach Antigenstimulation auftritt. Wenn kein Antigenreiz vorliegt, erfolgt zwar eine Zellbildung in den Keimzentren, jedoch bleibt die Zahl der neugebildeten kleinen Lymphozyten, die in den Wällen auftauchen, weit hinter den Erwartungen zurück.

Wenn für die Tonsillen das Gleiche gilt, d. h. wenn die in den Lymphknotenkapfen angesammelten Lymphozyten bereits mit Antigen in Berührung gekommen sind, so wäre zu diskutieren, ob ein weiterer Antigenkontakt im kryptenepithel notwendig ist. Die neuen Lymphozyten könnten

SUMMARY

Studies dealing with the cytokinetics of the tonsil reveal that lymphocytes are produced in the germinal centers of the follicles and that they migrate as immunologically competent cells towards and into the crypt epithelium. Underneath or within the epithelium they get into contact with antigen material. After doing so they obviously can return into the interfollicular lymphatic tissue. As immunological memory cells (Burnet) they are involved in the immunological defence and control mechanism.

RESUME

Des recherches cytochimiques, au niveau des amygdales, montrent que les lymphocytes sont formés dans les centres germinatifs des follicules et qu'ils migrent de là en tant qu'cellules immunologiques compétentes, dans l'épithélium cryptaire. Là, on doit s'attendre à ce qu'ils entrent en contact avec des antigènes, avant de retourner très vraisemblablement dans le tissu lymphatique interfolliculaire. En qualité de cellules-mémoires immunologiques (Burnet) ils sont dès lors en mesure de remplir leurs fonctions de défense et de contrôle immunologique.

LITERATUR

- BURR, H. M., 1939: The clonal selection theory of acquired immunity. *Vanderbilt, Nashville*.
- COWDOR, C. C. und GOODMAN, J. W., 1962: Changes in lymphatic tissues during foreign tissue transplantation. In *Proc. of Symposium: Tissue Transplantation*, ed. by A. P. Cristofani and B. Horeker Santiago, University of Chile, p. 181.
- FALT, P., 1963: Entwicklungsgeschichte, Anatomie, Morphologie, Physiologie und Pathophysiologie des Rachens (einschliesslich Tonsillen). In *Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*, ed. by J. Berendes, R. Lich and F. Zöllner, Vol. II/1, Thieme, Stuttgart, p. 1.
- FISCHER, A., 1961: Die Gammaglobuline. Darstellung der Biologie und Physiopathologie. Thieme Stuttgart.
- FISCHER, W., 1883: Studien über Regeneration der Gewebe. I. Die Zellermehrung in dem Lymphdrüse und anderen Organen, und ihr Einfluss auf deren Bau. *Arch. Mikr.* 4, 11-30.
- FISCHER, T. M., KRAUSE, M., CHOW, H. T., E. P. und ROUSSEAU, T. S., 1964: Cell proliferation in germinal centers of the rat spleen. *Am. J. Anat.* 113, 878.
- HALL, M. G. J., 1961: A radiographic study of the germinal center of spleen pulp during early terminal of the immune response. *Lab. Invest.* 12, 95.
- HEILMANN, T., 1921: Studien über das lymphoide Gewebe. Die Bedeutung der Sekundärfollikel. *Beitr. Path. Anat.* 65, 322.
- 1925: Der lymphatische Rachenring. In *Handbuch der Halskrankheiten*, p. 1. Anatomie d. M. Nascher, ed. by W. Hildebrandt, S. Springer Berlin.
- HILKKE, K., 1946: Thymidine in developing germinal centers. *In Conference on Germinal Centers of Lymphatic Tissue*, Bern, April 1946, Berlin, Heidelberg, New York.

sillen finden sich nach unseren Untersuchungen immer viele grosse Zellen mit reichlich Zytoplasma von denen schon wenige Minuten nach Gabe von Thymidin viele markiert sind d. h. sich auf eine Zellteilung vorbereiten. Diese sehen z. T. bereits wie Plasmazellen aus, erinnern z. T. aber auch sehr an diejenigen Zellen die in vitro nach Aktivierung kleiner Lymphozyten auftreten. Es erscheint uns gerechtfertigt anzunehmen dass im Kryptenepithel oder in der subepithelialen Zone die aus den Lymphozytenkappen ausgewanderten kleinen Lymphozyten durch erneuten Antigenstimulus in grosse Lymphozyten verwandelt werden die sich dann erneut teilen können danach die immunbiologische Information als memory cells bewahren vor allem aber sich zu Plasmazellen entwickeln können.

Um zu zeigen dass die in den Maschen des Epithels und der subepithelialen Zone befindlichen Zellen in das perifollikuläre Gewebe zurückwandern können wurde H³-Thymidin hoher spezifischer Aktivität in die Kryptenlichtung mittels eines armlerten Tupfers appliziert. Bei dieser Versuchsanordnung konnten nach 24 Stunden im perifollikulären Gewebe einzelne stark markierte Zellen entdeckt werden während nach 3 1/2 Stunden nur in den Maschen des retikulierten Epithels markierte lymphoide Zellen erkennbar waren. Alle übrigen Zellen waren zu den angegebenen Zeitpunkten unmarkiert.

Es erschien uns anfangs schwierig sich vorzustellen dass die neugebildeten Lymphozyten einem zweifachen Antigenstimulus ausgesetzt sind das erste Mal zur Zeit ihrer Neubildung im Keimzentrum vor ihrer Auswanderung, das zweite Mal in der subepithelialen Zone und im Kryptenepithel wohin sie über die Lymphozytenkappen eingewandert sind. Die gegenwärtigen experimentellen Ergebnisse sind aber nur bei Annahme eines doppelten Antigenkontaktes verständlich. Überdies sind sie mit den gegenwärtigen immunbiologischen Vorstellungen vereinbar. So ist z. B. von der immunbiologischen Sekundärreaktion bei der zellständige Antikörper bereits vorhanden sind bekannt dass bei erneutem Antigenkontakt sofort eine explosionsartige Vermehrung der Plasmazellen einsetzen kann (booster Effekt). Solche Plasmazellen sind in der subepithelialen Zone der Tonsillen in grosser Zahl zu finden (Naumann 1957).

Für uns ist kein Zweifel dass wir in der Frage der immunbiologischen Funktion des Tonsillengewebes erst im Beginn der Erkenntnis stehen und dass unsere Vorstellungen sich noch wesentlich modifizieren werden. Der unmittelbare Beweis einer immunbiologischen Reaktion im Tonsillengewebe steht noch aus. Er kann zwar mit zellkinetischen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht aber nicht sicher geführt werden. Zu einer weiterreichenden oder gar abschliessenden Beurteilung ist noch eine Fülle experimenteller Untersuchungen erforderlich. Unser immunbiologischen Vorstellungen über die Funktion der Tonsillen stützen sich auf entsprechende Untersuchungen an Milz und Lymphknoten und es ist äusserst unwahrscheinlich dass den Lymphozyten in den Tonsillen eine andere Funktion zukommt als in diesen Organen.

SUMMARY

Studies dealing with the cytokinetics of the tonsil reveal that lymphocytes are produced in the germinal centers of the follicles and that they migrate as immunologically competent cells towards and into the crypt epithelium. Underneath or within the epithelium they get into contact with antigen material. After doing so they obviously can return into the interfollicular lymphatic tissue. As immunological memory cells (Burnet) they are involved in the immunological defence and control mechanisms.

RESUME

Des recherches cytocinétiques, au niveau des amygdales, montrent que les lymphocytes sont formés dans les centres germinatifs des follicules et qu'ils migrent de là, en tant que cellules immunologiques compétentes, dans l'épithélium cryptaire là, ou dans son voisinage ils entrent en contact avec des antigènes, avant de retourner très vraisemblablement, dans le tissu lymphatique interfolliculaire. En qualité de cellules-mémoires immunologiques (Burnet) ils sont dès lors en mesure de remplir leurs fonctions de défense et d'auto-contrôle immunologique.

LITERATUR

- BLANCHET, H. M. 1959 The tonal selection theory of acquired immunity. Vanderbilt, Nashville.
- CONNOR, C. C. and GOODMAN, J. W. 1962 Changes in lymphatic tissues during foreign tissue transplantation. In *Proc. 1st Symposium on Tissue Transplantation* ed. by A. P. Crisloff, 111 and O. Hoercher Santiago, University of Chile, p. 181.
- FALL, P. 1963 Entzündungsgeschichte, Anatomie, Morphologie, Pathologie und Pathophysiologie des Rachens (einschließlich Tonsillen) in *Handbuch der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* 2d. ed. by J. Bernhardt, R. Link and F. Zöllner Vol. 11/1 Thieme, Stuttgart, p. 1.
- FRONZEL, A. 1961 *Die Gesamtheit der Darstellung der Biologie und Pathophysiologie* Thieme Stuttgart.
- FRONZEL, A. 1965 Studien über Regeneration der Gewebe I. Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen des menschlichen Organismus, und ihr Einfluss auf deren Bau. *Arch. Mik. Anat.* 21: 80.
- FLANDERS, T. M., KRAVITZ, M., CHOW, E. P. and ROSENTHAL, T. S., 1964 Cell proliferation in germinal centers of the spleen. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 112, 578.
- HALL, A. M. G. JR. 1964 A stereological study of the germinal center in pleomorphic pulp during early stages of the immune response. *Lab. Invest.* 13: 85.
- HELMKE, T. 1921 Studien über das lymphatische Gewebe. Die Bedeutung der Sekundärfollikel. *Arch. Path. Anat.* 68, 232.
- 1922 Der lymphatische Rachenring. In *Handbuch der mikroskop. Anatomie des Menschen* ed. by W. Mollendorff 3, 1 Springer Berlin.
- HIMMELBERG, H. 1966 41 Thymidine I der topologischen Struktur I einer stereologischen Studie I Conference on Germinal Centers of Lymphatic Tissue Bern. Springer Berlin, Heidelberg, New York.

sillen finden sich nach unseren Untersuchungen immer viele grosse Zellen mit reichlich Zytoplasma von denen schon wenige Minuten nach Gabe von Thymidin viele markiert sind d. h. sich auf eine Zellteilung vorbereiten. Diese sehen z. T. bereits wie Plasmazellen aus, erinnern z. T. aber auch sehr an diejenigen Zellen die in vitro nach Aktivierung kleiner Lymphozyten auftreten. Es erscheint uns gerechtfertigt anzunehmen dass im Kryptenepithel oder in der subepithelialen Zone die aus den Lymphozytenkappen ausgewanderten kleinen Lymphozyten durch erneuten Antigenstimulus in grosse Lymphozyten verwandelt werden die sich dann erneut teilen können danach die immunbiologische Information als memory cells bewahren vor allem aber sich zu Plasmazellen entwickeln können.

Um zu zeigen dass die in den Maschen des Epithels und der subepithelialen Zone befindlichen Zellen in das perifollikuläre Gewebe zurückwandern können wurde H^3 Thymidin hoher spezifischer Aktivität in die Kryptenlichtung mittels eines armierten Tupfers appliziert. Bei dieser Versuchsanordnung konnten nach 24 Stunden im perifollikulären Gewebe einzelne stark markierte Zellen entdeckt werden während nach $3\frac{1}{2}$ Stunden nur in den Maschen des retikulierten Epithels markierte lymphoide Zellen erkennbar waren. Alle übrigen Zellen waren zu den angegebenen Zeitpunkten unmarkiert.

Es erschien uns anfangs schwierig sich vorzustellen dass die neugebildeten Lymphozyten einem zweifachen Antigenstimulus ausgesetzt sind das erste Mal zur Zeit ihrer Neubildung im Keimzentrum vor ihrer Auswanderung, das zweite Mal in der subepithelialen Zone und im Kryptenepithel wohin sie über die Lymphozytenkappen eingewandert sind. Die gegenwärtigen experimentellen Ergebnisse sind aber nur bei Annahme eines doppelten Antigenkontaktes verständlich. Oberdies sind sie mit den gegenwärtigen immunbiologischen Vorstellungen vereinbar. So ist z. B. von der immunbiologischen Sekundärreaktion bei der zellständige Antikörper bereits vorhanden sind bekannt dass bei erneutem Antigenkontakt sofort eine explosionsartige Vermehrung der Plasmazellen einsetzen kann (booster Effekt). Solche Plasmazellen sind in der subepithelialen Zone der Tonsillen in grosser Zahl zu finden (Naumann 1957).

Für uns ist kein Zweifel dass wir in der Frage der immunbiologischen Funktion des Tonsillengewebes erst im Beginn der Erkenntnis stehen und dass unsere Vorstellungen sich noch wesentlich modifizieren werden. Der unmittelbare Beweis einer immunbiologischen Reaktion im Tonsillengewebe steht noch aus. Er kann zwar mit zellkinetischen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht aber nicht sicher geführt werden. Zu einer weiterreichenden oder gar abschliessenden Beurteilung ist noch eine Fülle experimenteller Untersuchungen erforderlich. Unser immunbiologischen Vorstellungen über die Funktion der Tonsillen stützen sich auf entsprechende Untersuchungen an Milz und Lymphknoten und es ist äusserst unwahrscheinlich dass den Lymphozyten in den Tonsillen eine andere Funktion zukommt als in diesen Organen.

SUMMARY

Studies dealing with the cytokinetics of the tonsil reveal that lymphocytes are produced in the germinal centers of the follicles and that they migrate as immunologically competent cells towards and into the crypt epithelium. Underneath or within the epithelium they get into contact with antigen material. After doing so they obviously can return into the interfollicular lymphatic tissue. As immunological memory cell (Burnet) they are involved in the immunological defence and control mechanisms.

RESUME

Des recherches cytochimiques, au niveau des amygdales, montrent que les lymphocytes sont formés dans les centres germinatifs des follicules et qu'ils migrent le long de l'épithélium cryptaire en tant que cellules immunologiques compétentes, dans l'épithélium cryptaire lui-même, ou dans son voisinage. Ils entrent en contact avec des antigènes, avant de retourner très vraisemblablement, dans le tissu lymphatique interfolliculaire. En qualité de cellules-mémoires immunologiques (Burnet) ils sont dès lors en mesure de remplir leurs fonctions de défense et d'auto-contrôle immunologique.

LITERATUR

- BURNET, F. M. 1959: The clonal selection theory of acquired immunity. Vanderbilt, Nashville.
- COVEDOV, C. C. and GOOD, J. W. 1962: Changes in lymphatic tissues during foreign tissue transplantation. *Proc. 1st Symposium on Tissue Transplantation* ed. by A. P. Cristoffel and G. Harthar. Saenger, University of Chile, p. 181.
- FELTZ, P. 1962: Entwicklungsgeschichte Anatomie Missbildungen, Physiologie und Pathophysiologie des Rachens (einschliesslich Tonsillen). *Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde* ed. by J. Berendes, R. Lillk and F. Zöllner Vol. 11/1 Thieme, Stuttgart, p. 1.
- FISCHETTI, A. 1961: *Die Gaumenmandel. Darstellung der Biologie und Pathophysiologie*. Thieme Stuttgart.
- FLECKNER, W. 1885: Studien über Regeneration der Gewebe. I. Die Zellvermehrung in dem Lymphdrüsen und anderen Organen, und ihr Einfluss auf deren Bau. *Arch. Mikr. Anat.* 11: 50.
- FLISZ, A., T. M. KAVAN, M. CHOW, R. E. P. and ROSENBERG, T. S., 1964: Cell proliferation in germinal centers of the rat spleen. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 113, 578.
- HALL, A. M. G., JR. 1944: An autoradiographic study of the germinal center of spleen white pulp during early interval of the immune response. *Lab. Invest.* 12, 93.
- HEILMANN, T. 1921: Studien über das lymphatische Gewebe. Die Bedeutung der Sekundärfollikel. *Beit. Path. Anat.* 65: 332.
- 1925: Der lymphatische Rachensling. *Handbuch der mikroskop. Anatomie d. Menschen* ed. by W. Moellendorf 5, 1 Springer Berlin.
- HILGERS, K. 1946: 71 Thymidine-labeled developing germinal centers in mice (autoradiographic study). *Conference: Germinal Centers of Lymphatic Tissue*. Bern: Springer Berlin, Heidelberg, New York.

sillen finden sich nach unseren Untersuchungen immer viele grosse Zellen mit reichlich Zytoplasma von denen schon wenige Minuten nach Gabe von Thymidin viele markiert sind d. h. sich auf eine Zellteilung vorbereiten. Diese sehen z. T. bereits wie Plasmazellen aus, erinnern z. T. aber auch sehr an diejenigen Zellen die in vitro nach Aktivierung kleiner Lymphozyten auftreten. Es erscheint uns gerechtfertigt anzunehmen, dass im Kryptenepithel oder in der subepithelialen Zone die aus den Lymphozytenkappen ausgewanderten kleinen Lymphozyten durch erneuten Antigenstimulus in grosse Lymphozyten verwandelt werden die sich dann erneut teilen können danach die immunbiologische Information als memory cells bewahren vor allem aber sich zu Plasmazellen entwickeln können.

Um zu zeigen dass die in den Maschen des Epithels und der subepithelialen Zone befindlichen Zellen in das perifollikuläre Gewebe zurückwandern können wurde H^3 Thymidin hoher spezifischer Aktivität in die Kryptenlichtung mittels eines armierten Tupfers appliziert. Bei dieser Versuchsanordnung konnten nach 24 Stunden im perifollikulären Gewebe einzelne stark markierte Zellen entdeckt werden während nach $3\frac{1}{2}$ Stunden nur in den Maschen des retikulierten Epithels markierte lymphoide Zellen erkennbar waren. Alle übrigen Zellen waren zu den angegebenen Zeitpunkten unmarkiert.

Es erschien uns anfangs schwierig sich vorzustellen dass die neugebildeten Lymphozyten einem zweifachen Antigenstimulus ausgesetzt sind das erste Mal zur Zeit ihrer Neubildung im Keimzentrum vor ihrer Auswanderung, das zweite Mal in der subepithelialen Zone und im Kryptenepithel wohin sie über die Lymphozytenkappen eingewandert sind. Die gegenwärtigen experimentellen Ergebnisse sind aber nur bei Annahme eines doppelten Antigenkontaktes verständlich. Überdies sind sie mit den gegenwärtigen immunbiologischen Vorstellungen vereinbar. So ist z. B. von der immunbiologischen Sekundärreaktion bei der zellständige Antikörper bereits vorhanden sind bekannt dass bei erneutem Antigenkontakt sofort eine explosionsartige Vermehrung der Plasmazellen einsetzen kann (booster Effekt). Solche Plasmazellen sind in der subepithelialen Zone der Tonsillen in grosser Zahl zu finden (Naumann 1957).

Für uns ist kein Zweifel dass wir in der Frage der immunbiologischen Funktion des Tonsillengewebes erst im Beginn der Erkenntnis stehen und dass unsere Vorstellungen sich noch wesentlich modifizieren werden. Der unmittelbare Beweis einer immunbiologischen Reaktion im Tonsillengewebe steht noch aus. Er kann zwar mit zellkinetischen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, aber nicht sicher geführt werden. Zu einer weiterreichenden oder gar abschliessenden Beurteilung ist noch eine Fülle experimenteller Untersuchungen erforderlich. Unser immunbiologischen Vorstellungen über die Funktion der Tonsillen stützen sich auf entsprechende Untersuchungen an Milz und Lymphknoten und es ist äusserst unwahrscheinlich dass den Lymphozyten in den Tonsillen eine andere Funktion zukommt als in diesen Organen.

ulation pour y trouver les anticorps. C'est la même chose que ce qui se passe pour les virus et pour les microbes. Le virus est neutralisé à l'entrée dans la cellule qu'il veut parasiter soit par un anticorps, soit par l'interferon. Le microbe ne rencontre son anticorps que dans la circulation sous forme de gamma-globulin. C'est pourquoi il faut ne pas opérer trop tôt des amygdales avant leur involution.

J. P. Tallin à M. Meyer zum Göttenberge En 1944 (Acta Oto-Rhino-Laryngologica Stockholm) nous avons montré par la colloïdopexie (injections d'encre de Chine injectée dans les environs de l'amygdale palatine chez l'homme) que les lymphocytes se dirigeaient vers les centres clairs, dans un mouvement centripète et jamais centrifuge. Les lymphocytes ne sont donc pas créés par ces centres (appelés *germinatifs* par Flemming) mais y sont attirés. Ce sont les centres réactionnels de H. Ilmann dont les cellules appartiennent au système réticulo-endothélial et ne sont donc pas des lymphoblastes. Comment notre collègue peut-il se trouver une telle expérimentation?

Meyer zum Göttenberge Wir konnten nachweisen (Stupp u. Rauch) dass die Streptomycinsantibiotika im Innenohr bei einer Akkumulation unterliegen. Durch ihre extrem hohe Konzentration in den Innenohrflüssigkeiten und durch ihre ausserordentlich langsame Elimination aus dem Innenohr wodurch eine lange Einwirkung auf die sensiblen Organe des Innenohres möglich wird, findet ihre spezifisch toxische Wirkung eine Erklärung. Die Tabelle zeigt zum Vergleich die Kanamycinkonzentrationen im Blut, in den Innenohrflüssigkeiten und anderen Organen. Wie Sie sehen, übertrifft der Kanamycinspiegel der Innenohrflüssigkeiten nicht nur die Organe um das 100-1000fache, sondern auch den Blutspiegel um ein Vielfaches. Die nächste Abbildung zeigt nochmals dieses unterschiedliche Verhalten des Kanamycins im Organismus und lässt vor allem auch die ausserordentlich verzögerte Ausscheidung des toxischen Antibiotikums erkennen. Wir kennen keine andere Substanz, die im Innenohr eine derartige Anreicherung und langanhaltende Speicherung erfährt wie die toxischen Antibiotika. Da kommt besonders deutlich zum Ausdruck bei einem Vergleich der Blut- und Perilymphspiegel nach einer Kanamycininjektion und einer 10fach höheren Penicillin-Gabe wie die nächste Abbildung zeigt. Penicillin müsste hier um ein Vielfaches höher dosiert werden um überhaupt einen messbaren Perilymphspiegel zu erhalten.

- KOBURG, E., 1965 Untersuchungen zur Lymphocytopoese in den Tonsillen. Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk 185 763
- 1965: Zellproliferation und Zellkinetik im Tonsillengewebe Habilitationsschrift, Düsseldorf
- MEYER ZUM GOTTESBERGE, A und KOBURG, E., 1964 Zellproliferation und Zellwanderung in den Tonsillen. Acta Otolaryng (Stockh.) 57 383
- MILLER, I F A D 1962 Role of the thymus in transplantation immunity V J Acad. Sci 99 340
- NAUMANN H H 1957 Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zum Tonsillenproblem 5 Mitteilung Z Laryng Rhinol Otol 36 195
- WHITE, R. G 1963 Functional recognition of immunologically competent cells by means of the fluorescent antibody technique in The immunologically competent cell its nature and origin Ciba Foundation Study Group No 16 Churchill, London, p 6
- YOFFEY J M REINHARDT W O und EVERETT V B 1961 Th uptake of tritium labelled thymidine by lymphoid tissue J Anat 95 293

Moorenstrasse 5 Düsseldorf
Deutschland

DISCUSSION

Mr Naumann Die Anwendung der Autoradiographie hat unsere Kenntnisse über die Tonsillenfunktion beträchtlich erweitert. Ich frage mich allerdings, ob man alle morphologischen Veränderungen die Herr Meyer zum Gottesberge uns gezeigt hat einzig und allein auf immunbiologische Reaktionen beziehen kann und muss. Denn bei unseren früheren fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen fanden wir eine auffällige Aktivität des RNS und der lymphoiden Zellen auch dann wenn wir nichtantigene Stoffe wie z. B. das Atebrin in die Carotis injiziert hatten. Es sollte dann morphologisch ein sehr ähnliches Geschehen ab wie es Herr Meyer zum Gottesberge gezeigt hat (enorme Aktivität in den Sekundärknötchen später im reticulierten Epithel sowie auch Ausscheidung fluoreszierenden Zellmaterials in die Krypten). Demnach scheinen auch Stoffe die sicher nicht antigen wirken diese Aktivierung des Tonsillengewebes in Gang setzen zu können.

Mr Arslan I agree with Mr Meyer zum Gottesberge A tonsil problem is an immunobiological problem in that it concerns chronic inflammations (the most frequent disease of tonsils). Our recent researches, performed by immunoelectromicroscopical methods, seem to demonstrate that chronic tonsillitis must be considered as a self immunitary disease.

F Escher an Mr Meyer zum Gottesberge Die Pathologie des Antikörper Mangelsyndroms (AMS) korrespondiert mit den Untersuchungen von Hr Meyer zum Gottesberge. Die AMS-Patienten mit recidivierenden Sinusitiden Bronchitiden Otitiden erkranken nie an Tonsillitis, wegen der Aplasie der Tonsillargeorgane. Der Antikörpermangel verhindert die primäre und sekundäre Lymphocytenstimulation.

G Cambrellin Je félicité Mr Meyer il avoir rappelé le pouvoir immunisant de l'amygdale car ainsi l'antigène trouve à l'entrée de l'organe digestif respiratoire un anticorps sous forme de lymphocytes. Sinon l'antigène pénètre dans la cir

culation pour y trouver les anticorps. C'est la même chose que ce qui se passe pour les virus et pour les microbes. Le virus est neutralisé à l'entrée dans la cellule qu'il veut parasiter soit par un anticorps, soit par l'interferon. Le microbe ne rencontre son anticorps que dans la circulation, sous forme de gammaglobuline. C'est pourquoi il faut ne pas opérer trop tôt des amygdales avant leur involution.

J. P. Taillens à Mr Meyer zum Gottesberge. En 1944 (*Acta Oto-Rhino-Laryngologica Stockholm*) nous avons montré par la collidope le (injection d'encre de Chine injectée dans les écouillons de l'amygdale palatine chez l'homme) que les lymphocytes se dirigeaient vers les centres clairs, dans un mouvement centripète et jamais centrifuge. Les lymphocytes ne sont donc pas créés par ces centres (appelés germinalis par Flemming) mais y sont attirés. Ce sont les centres réactionnels de Hellmann et si les cellules appartiennent à système réticulo-endothélial et ne sont-ils pas des lymphoblastes. Comment notre collègue peut-il en trouver un tel expérimental ?

L. Meyer zum Gottesberge. Wir konnten nachweisen (Stopp u. Rauch) dass die Streptomycinsalibiotika im Innenohr einer Kumulation unterliegen. Durch ihre extrem hohe Konzentration in den Innenohrflüssigkeiten und durch ihre ausserordentlich langsam Eliminierung aus dem Innenohr wodurch eine lange Einwirkung auf die sensiblen Organe des Innenohres möglich wird findet ihre spezifisch ototoxische Wirkung ihre Erklärung. Die Tabelle legt im Vergleich die Kanamycinkonzentrationen im Blut, in den Innenohrflüssigkeiten und anderen Organen. Wie Sie sehen, übertrifft der Kanamycinspiegel der Innenohrflüssigkeiten nicht nur die Organe um das 100-1000fache sondern auch den Blutspiegel um Vielfaches. Die nächste Abbildung zeigt nochmals dieses unterschiedliche Verhalten des Kanamycins im Organismus und lässt vor allem auch die ausserordentlich verzögerte Ausscheidung des toxischen Antibiotikums erkennen. Wir kennen keine andere Substanz, die im Innenohr ein derartiges Anreicherung und langanhaltend Speichern erfährt wie die toxischen Antibiotika. Das kommt besonders deutlich zum Ausdruck bei einem Vergleich der Blut und Perilymphspiegel nach einer Kanamycininjektion und einer 10fachen höheren Penicillineingabe wie die nächste Abbildung zeigt. Penicillin musste nur um ein Vielfaches höher dosiert werden um überhaupt einen messbaren Innenohrspiegel zu erhalten.

ERNŐ JENDRASSIK'S MANOEUVER IN OTOLOGICAL PRACTICE

A LASKIEWICZ

London England

Jendrassik's manoeuvre was applied during the rotatory test in 20 cases of Menière's disease and two cases of involvement of the inner ear after parotitis epidemica when turning the head 40° from the middle line towards the affected ear was observed. Romberg-Babinski-Hirsch waltzing tests gave even better results under Jendrassik's manoeuvre. It was stated that the cross-perception of the bone conduction test (bone receiver on the frontal or parietal region) was more evident when the named manoeuvre was applied and the lower jaw tightly clenched. The neural mechanism of Jendrassik's manoeuvre is discussed.

In 1896 Ernő Jendrassik of Budapest published his paper "On muscular tonus and tendon reflexes" in which he proved the considerable influence of hooking the hands and pulling them outwards on the patellar and Achilles tendon reflexes, which appear more clear especially when these reflexes are diminished. In the same paper Jendrassik pointed out that in some cases a strong compression of the examiner's left hand while tapping the patellar tendon with his right hand is quite sufficient and of the same value (Jendrassik's manoeuvre II). Considering various forms and classifications of the reflexes, Jendrassik stated that hitherto theories concerning its mechanism were insufficient and required further investigation. For instance Exner considered the tendon reflexes as one sort of tender phenomenon of the skeletal muscles stretching the given tendon in order to protect the adjacent joints. According to Sternberg the transmission of the stimuli in the stretched muscle to the monosynaptic reflex arc is by means of gamma γ receptors. In 1940 Sommer proved that the rise of the tendon reflexes after application of Jendrassik's manoeuvre is due to the influence of the peripheral nerve endings when tapping the tendon. This produces an effect on the γ fibres distributed between the muscle spindles. The excitation of these fibres is the essential part of the sensitive mechanism of the motion apparatus the question of which was discussed by Rasmussen in 1927. According to him there exist the following receptors within the motor muscles: (1) Muscular spindles with annulospiral nerve endings, wrapped round the nuclear bag region and a fine branch of the same independent γ nerve axon supplying a similar ending on the nuclear chain region of the chain fibres. (2) Those with Flower-Spray receptors on the striated polar ends of the intrafusal muscle spindles while the extrafusal fibres are innervated by wide-diameter α nerve axons. (3) The Golgi tendinous organ called by Frey the sense of tension and position

(*Kraftstellungssinn*) which Sommer and Hoffmann consider as one homogeneous sensation, while the sense of pain is referable to the free nerve endings within the different muscular fibres (see Fig. 1) Caloric and rotatory stimuli are transmitted from the vestibular nuclei directly to the farther centres within the brain stem, especially to the reticular formation and the higher centres in which it is maintained for as long a time as the informative components of the stimuli in question. Reticular formation is regarded as a "coefficient medium" in which, in some conditions, the quick returnable reflexes to the skeletal muscles appear cooperating with those from the Cajal and cerebellar centres proprio- and intero-receptors. Crabbe defines the reticular formation as a set of regulating centres, containing a number of afferent fibres checking the peripheral and central neurons as well. The informative part of the pontine segment of reticular formation to the vestibulo-cochlear stimuli is more likely to be acceptable because of concentration of the afferent fibres of the named organs and peripheral proprioceptors in this part of the brainstem (Hernandez Peon). Its mutual relationship and type of action are liable to the law of balance, the equilibrium of the organism according to Ranke's principle. The sensitivity of the receptors may be regulated by the degree of activity in the γ neurons. A tendon jerk induced in one muscle may almost instantaneously cause one or many other muscles to contract also. Sherrington showed that the spread of the reflex depends on muscle spindle afferents. The spread of the responses to distant muscles does not depend on the stretch of the muscle stimulated since the spread can follow a flexion reflex. Protraction of the shoulders and spinal flexion were augmented by voluntary ventroflexion of the head, while the tonic neck reflex is blocked or enhanced by retraction of the shoulder. Spindles are very sensitive to tiny changes in tension the central nervous system can independently control activity of γ as well as α neurons the two kinds of intrafusal fibres are also subject to an independent control. The effect on Delters giant cells is mediated by the secondary vestibular fibres from cerebellum (Purkinje's cells, flocculo-nodular lobe the uvula lingula, nucleus fastigi) and from the reticular formation as well. The primary fibres to the vestibular lateral giant cells seem to originate only from the utricle. The cerebellum is involved in regulating the disturbed balance within the vestibular system and in controlling the Deltro-cervico-spinal reflex (Dow, Magoun, Pompeiano, Mizuzi). The inhibitory fibres to the reticular formation run partially within the cortico-reticulo-spinal tract but it mainly originates from the ventral portion of thalamus globus pallidus (Granit, Scheibel, Terzuolo). It is also to be noted that the cerebello-cervico-spinal tract contains the inhibitory fibres to γ extensor neurons. Fibres arising from nucleus fastigi (Brodal) influence the activity of α motor neurons in harmony with γ neurons. Double decussation of the cerebello-spinal tract is responsible for bilateral influence of the γ motor neurons.

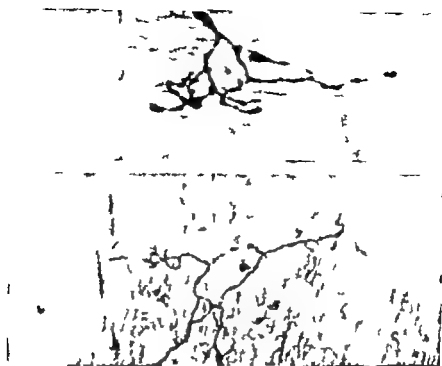


FIG. 1 Golgi-Mazzoni type endings in the interosseous ligament of the hand. 200

As for Jendrassik's manoeuvre these γ -nerve endings are the physiological principle of the tendon reflexes. Hooking the hands and pulling them outwards sets a considerable number of muscles into motion without the participation of the given limbs. Frey states that this manoeuvre sensitises the muscle spindles while the gamma and alpha systems are simultaneously excited, enabling a precise contraction and estimation of tension of the given muscles. Jendrassik's manoeuvre is also to be applied for examination of tendon reflexes of the upper limbs. In the state of rest of the named group of muscles the function of the γ -nerve endings is for the most part quiescent. With that assertion we can explain this aspect by saying that the manoeuvre in question arranges in the right form the mechanism of different groups of muscles so that the aim of the given motion is performed by the same team of muscles. In arbitrary movements the impulse is restrained across the corresponding neurons to the peripheral sensitive γ -receptors while only one given group of muscles is set into motion, presuming that the named movement is skilfully performed. In a number of arbitrary movements one small part of a motor unit sets up a maximal contraction following the phase of relaxation in which the checking reflex embraces gradually all muscular fibres, even when one part of the given nerve endings was previously in a state of rest. The reflexive and arbitrary regulation of the tendon reflexes depends on close collaboration of the receptors of the given motor unit. Now to the question of to what degree Jendrassik's manoeuvre can be helpful in testing the vestibular and static organ reflexes. Three years ago I applied



FIG. 2. Forty year-old man, T.M. (right-sided Ménière disease) Romberg test, Jendrassik's manoeuvre.

Jendrassik's manoeuvre for the first time to the Romberg-Babinski-Well- and Hirsch-waltzing tests in patients suffering from unilateral Menière's disease. I stated that these tests were easily performed and made more apparent (Fig. 2). Moreover this manoeuvre was also applied for rotatory tests: start acceleration 1/sec, pulling outwards with both hands at 20 lb by pressure or traction in 20 cases of unilateral Menière's disease (15 men, 5 women, aged 24-60 years). The result of the named tests was that after 3 rotations one marked inclination of the head under 40° from the middle line to the affected ear (Fig. 3) which was reduced to 15-20° only when Jendrassik's manoeuvre subsided. It was remarkable that in three following cases (two men of 32 and 40 and one woman of 29) in whom the positional nystagmus (Nylén II type) was unchanged in form and direction, the named inclination of the head was reduced to 25° from the middle line. This head inclination phenomenon under the Jendrassik test was also very helpful in another 5 cases of Menière's disease and in two cases of involvement of the inner ear after parotitis epidemica in 10- and 12-year-old children in whom the lateralization of the more affected ear was not so apparent until the named manoeuvre was applied. Finally the application of Jendrassik's manoeuvre in testing hearing proved true especially for the examination of cross-perception in the bone conduction test. Krainz, Goldberger, Claus, Harada and Varita pointed out that the amplitude of vibrating C₁-C₂ tuning forks was perceived much stronger when its stem was applied to the parietal or frontal region. Kirikae considered the s.c. "antipole phenomenon" or cross-perception, in bone conduction which occurs mainly in micro- and dolichocephalic types in which the crest of

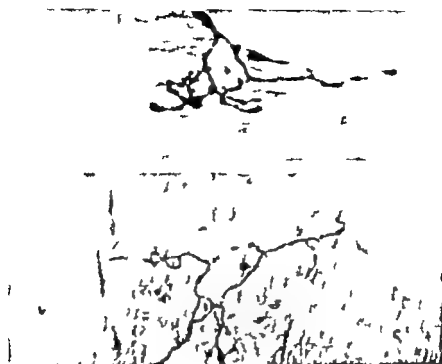


FIG. 1. Golgi-Mazzoni endings in the interosseous ligament of the hand. 200.

As for Jendrassik's manoeuvre these γ -nerve endings are the physiological principle of the tendon reflexes. Hooking the hands and pulling them outwards sets a considerable number of muscles into motion without the participation of the given limbs. Frey states that this manoeuvre sensitizes the muscle spindles while the gamma and alpha systems are simultaneously excited enabling a precise contraction and estimation of tension of the given muscles. Jendrassik's manoeuvre is also to be applied for examination of tendon reflexes of the upper limbs. In the state of rest of the named group of muscles the function of the γ -nerve endings is for the most part quiescent. With that assertion we can explain this aspect by saying that the manoeuvre in question arranges in the right form the mechanism of different groups of muscles so that the aim of the given motion is performed by the same team of muscles. In arbitrary movements the impulse is restrained across the corresponding neurons to the peripheral sensitive γ -receptors while only one given group of muscles is set into motion presuming that the named movement is skilfully performed. In a number of arbitrary movements one small part of a motor unit sets up a maximal contraction following the phase of relaxation in which the checking reflex embraces gradually all muscular fibres, even when one part of the given nerve endings was previously in a state of rest. The reflexive and arbitrary regulation of the tendon reflexes depends on close collaboration of the receptors of the given motor unit. Now to the question of to what degree Jendrassik's manoeuvre can be helpful in testing the vestibular and static organ reflexes. Three years ago I applied



FIG. 2. Forty-year-old man, T.M. (right-sided Menière's disease) Romberg test, Jendrassik's manoeuvre

Jendrassik's manoeuvre for the first time to the Romberg-Babinski-Weil and Hirsch-waitzing tests in patients suffering from unilateral Menière's disease. I stated that these tests were easily performed and made more apparent (Fig. 2). Moreover this manoeuvre was also applied for rotatory tests: start acceleration 1/sec, pulling outwards with both hands at 20 lb by pressure or traction in 20 cases of unilateral Menière's disease (15 men 5 women, aged 24-60 years). The result of the named tests was that after 3 rotations one marked inclination of the head under 40° from the middle line to the affected ear (Fig. 3) which was reduced to 15-20° only when Jendrassik's manoeuvre subsided. It was remarkable that in three following cases (two men of 32 and 40 and one woman of 29) in whom the positional nystagmus (Nyilvánosság) was unchanged in form and direction, the named inclination of the head was reduced to 25° from the middle line. This head inclination phenomenon under the Jendrassik test was also very helpful in another 5 cases of Menière's disease and in two cases of involvement of the inner ear after parotitis epidemica in 10- and 12-year-old children in whom the lateralization of the more affected ear was not so apparent until the named manoeuvre was applied. Finally the application of Jendrassik's manoeuvre in testing hearing proved true especially for the examination of cross-perception in the bone conduction test. Kirilov, Goldberger, Claus, Harada and Varila pointed out that the amplitude of vibrating C₁, C₂ tuning forks was perceived much stronger when its stem was applied to the parietal or frontal region. Kirilov considered the a.c. "antipol phenomenon" or cross-perception, in bone conduction which occurs mainly in micro- and dolichocephalic types in which the crest of



FIG. 3 The same case In Fig. 2 during turning t st.

the pyramidal bones crosses at a lesser angle than 45° to the sagittal line of the skull. Therefore the rotatory axis of the ossicular chain running from the head of the malleus to the short process of the incus towards the sagittal plane is much more converted. In such circumstances this angle amounts to about 30° and the angle between the German horizontal plane and the rotatory axis of the first and the second ossicle is about 10° .

In six cases of 14, 16, 23, 25, 31 and 33-year-old men in whom otological examination revealed distinct hardness of hearing in connection with repeated middle ear catarrhal inflammations and partial stiffness of the ossicular chain, cross-perception of the head was as follows: On placing the audiometric bone conduction receiver on the parietal region, cross-perception of the tones was evident mainly for 250 and 500 cps but higher tones up to 1000 cps have not shown this because of the differences of vibration of the skull in relation to the amplitude frequency of the ossicular chain when the tones C_1 , C_2 were used for testing. In fact the sound from the parietal region of the head reaches the indifferent plane of the ossicular chain by the shortest way than from another point of the skull (Harada). Moreover I could observe that the cross-perception of tones C_1 , C_2 from the frontal tubera was much more clear even at a weak intensity of 5–10 dB when the given person had clenched his jaw and closed the mouth or when Jendrassik's manoeuvre was applied (Fig. 4). In the latter we must suppose the mobilization of alpha and gamma fibres as the components of the motor nerves of the upper limbs, while the receptors in the other groups of the skeletal muscles, including tensor tympani and stapedius, are set in action. Receptors of the named muscles are formed by annulospiral Flower and Golgi type nerve endings lying around the muscular fibres and its ligamentous bands. This seems to explain the problem of the sense of tension in the named muscles (Span



FIG. 4 A man of 20 years. A 3 testing the bone conduction.

nungs-Kraftsinn) according to Frey's theory. It is very probable that this factor is responsible for better tone perception through the bone conduction and its lateralization across the head. But this phenomenon of the named tone perception when the mouth is tightly closed should be considered as arising from the waves of vibrating air patterns within the pneumatic cavities of the ear and the whole temporal bone, with the amplitude frequency of the given tone. Because of the arbitrary and reflectory regulations of impulses from the central nervous system and its feasible practice Jendrassik's providing mind even attempted this 70 years ago by using this manoeuvre to damp efficiently the first factor.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Jendrassik Kunstgriff wurde während der Drehproben in 20 Fällen von Menières Krankheit und zwei Fällen von Innenohrerkrankung nach Parotitis epidemica angewendet. Es wurde Neigung des Kopfes von 40 Grad nach der NIH III nach der ohrkranken Seite festgestellt. Romberg-Babinski- und Hirsch-Walzer-Proben waren deutlicher zu veranschaulichen nach Anwendung obigen Kunstgriffes. Es zeigt welches sich auch bewährte für die Beurteilung der gekreuzten Form der Knochenleitung, besonders wenn der Tonrezeptor auf die Sebell eingesetzt und der Kiefer stärker an die Zähne angepresst wurde. Der neurologische Mechanismus dieses Kunstgriffes ist besprochen.

REFERENCES

- BINNET, E., 1928. A contribution to the physiology of bone conduction. *Act. Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 26.
 BÉKÉSY, G., 1929. Über die mechanisch-akustischen Vorgänge beim Hören. *Act. Otolaryng.* (Stockh.) 27: 231.
 — 1948. Vibration of the head in sound field and its role in hearing by bone conduction. *J. Acoust. Soc. Am.* 20: 749.



FIG. 3 The same case as in Fig. 2 during turn g test.

the pyramidal bones crosses at a lesser angle than 45° to the sagittal line of the skull. Therefore the rotatory axis of the ossicular chain running from the head of the malleus to the short process of the incus towards the sagittal plane is much more converted. In such circumstances this angle amounts to about 30° and the angle between the German horizontal plane and the rotatory axis of the first and the second ossicle is about 10° .

In six cases of 14, 16, 23, 25, 31 and 33-year-old men in whom otological examination revealed distinct hardness of hearing in connection with repeated middle ear catarrhal inflammations and partial stiffness of the ossicular chain, cross-perception of the head was as follows. On placing the audiometric bone conduction receiver on the parietal region, cross-perception of the tones was evident mainly for 250 and 500 cps but higher tones up to 1000 cps have not shown this because of the differences of vibration of the skull in relation to the amplitude frequency of the ossicular chain when the tones C_1 , C_2 were used for testing. In fact the sound from the parietal region of the head reaches the indifferent plane of the ossicular chain by the shortest way than from another point of the skull (Harada). Moreover I could observe that the cross-perception of tones C_1 , C_2 from the frontal tubera was much more clear even at a weak intensity of 5–10 dB when the given person had clenched his jaw and closed the mouth or when Jendrassik's manoeuvre was applied (Fig. 4). In the latter we must suppose the mobilization of alpha and gamma fibres as the components of the motor nerves of the upper limbs, while the receptors in the other groups of the skeletal muscles, including tensor tympani and stapedius, are set in action. Receptors of the named muscles are formed by annulospiral Flower and Golgi type nerve endings lying around the muscular fibres and its ligamentous bands. This seems to explain the problem of the sense of tension in the named muscles (Span



FIG. 4. A man of 30 years, A.S., testing the bone conduction.

nungs Kraft (inn) according to Frey's theory. It is very probable that this factor is responsible for better tone perception through the bone conduction and its lateralization across the head. But this phenomenon of the named tone perception when the mouth is tightly closed should be considered as arising from the waves of vibrating air patterns within the pneumatic cavities of the ear and the whole temporal bone, with the amplitude frequency of the given tone. Because of the arbitrary and reflectory regulations of impulses from the central nervous system and its feasible practice, Jendrassik's providing mind even attempted this 10 years ago by using this manoeuvre to damp efficiently the first factor.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Jendrassik's Kunstgriff wurde während der Drehproben in 20 Fällen an Menieres Krankheit und in 1 Fällen von Innenohrerkrankung nach Parotitis epidemica angewendet. Es wurde Neigung des Kopfes von 40 Grad von der Mittellinie nach der oh kranken Seite festgestellt. Romberg, Dabinski- und Hirsch-Walzer Proben waren deutlicher zu veranschaulichen nach Anwendung dieses Kunstgriffes. Es weist, welches sich auch bewährte für die Beurteilung der gekreuzten Form der Knochenleitung, besonders wenn der Tonrezeptor auf die Schefel aufgesetzt und der Kleier stärker an die hore Zaharethe angedrückt wird. Der neurologische Mechanismus dieses Kunstgriffes ist beschrieben.

REFERENCES

- Bink, E., 1928. A contribution to the physiology of bone conduction. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 26.
 Békésy, G., 1927. Über die mechanisch-akustischen Vorgänge beim Hören. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 27: 231.
 — 1948. Vibration of the head in sound field and its role in hearing. *Ann. Acad. Sci. Fenn. Soc. Amer.* 20: 143.

- 1954: Note on the definition of the term hearing by bone conduction *J Acoust. Soc Amer* 26 108
- BETZOLD F 1903 Die Hörprüfung mit Stimmgabeln bei einseitiger Taubheit und die Schlüsse welche sich daraus für die Knochenleitung und Schalleitungsapparat ziehen lassen *Z Ohrenh Rh* 45 262.
- CLAUS, G 1926 Über Kopfknochenleitung und gekreuzte Perzeption *Machr Ohrenheilk* 60 316
- CULLER, E. A 1936 The conditioned reflex method in the study of hearing by bone conduction *Ann Otol* 45, 837
- HARADA, M 1925 Untersuchungen über die Knochenleitung *Jap J Otol* 31 35
- HERZOG, H 1926: Das Knochenleitungsproblem *Z Hals-Nasen-Ohrenheilk* 15 300
- HOSHINO, F 1928: A research of transmission of sound through teeth. *The Oto-Rhino-Lar Clinic* 22 156
- 1931 26 1
- JAHN G 1953 Über die Schwingungsfähigkeit des menschlichen Felsenbeines im Hinblick auf die Theorie des Knochenleitungsabhörens. *Z Laryng* 22 439
- JENDRASSIK, E., 1896 Der Muskeltonus *Neurol Zentrbl* 3 27
- KANO, T 1952 Studies on the cranial vibration produced by the impulsively stimulated n. *Festschrift Prof Matsuda Japan*
- KINIKAL, I An experimental study on the fundamental mechanism of bone conduction. *Acta Otolaryng* (Stockh) Suppl 145
- KLEY W 1951 Untersuchung n über den Weberischen Versuch *Z Laryng Rhinol. Otol* 31 1
- KRAIPEZ, W 1926: Das Knochenleitungsproblem — experimentelle Ergebnisse *Z Hals-Nasen-Ohrenheilk* 15 306
- LANGENBECK, B 1934: A propos des théories de la conduction osseuse *Ann Otolaryng* 71 509
- 1963: *Lehrbuch der praktischen Audiometrie* Springer Verlag
- LEWANDOWSKY M 1907: *Handbuch der Neurologie* 1 Berlin
- LINK, H and ZWISLOCKI, J 1951 Audiometrische Knochenleitungsuntersuchungen *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* 16 347
- LUCAL, A 1932 Untersuchung n über die Knochenleitung u deren Verhältnis zur Schallfortpflanzung durch Luft *Z Hals-Nasen-Ohrenheilk* 31 355
- O O, J and KAWAI, H 1952: The bone conduction threshold measurements. *J Acoust. Soc Jap* 8 71
- ITALVA, T and OJALA, L., 1935: Middle ear conduction deafness and bone conduction. *Acta Otolaryng* (Stockh) 45 187
- PERLMANN, H B 1947: Some physical properties of the conduction apparatus. *Ann Otol* 56 334
- PICK, J 1901 Trennung Beeinflussung des Knienphänomens *Wkr Klin Wschr* 1 6
- REITZ, A 1914 Zur Physiologie der Knochenleitung *Verh Otol Ge* 23, 269
- RUNGE, H 1926: Über Lehre von der Knochenleitung *Z Hals-Nasen-Ohrenheilk* 3, 289
- SALTMAN M and ENKIN, H 1900: Masking and shadow hearing in bone conduction *Arch Otolaryng* (Chic.) 51 809
- TONKOPF et al 1966: Bone conduction studies *Acta Otolaryng* (Stockh) 5 suppl 213.
- WANGEMANN H 1933: Beitrag zur Frage der Knochenleitung *Z Hals-Nasen-Ohrenheilk* 32 602.
- WEYER, E. G and LAWRENCE, M 1950 Recent investigation of bone conduction. *Ann Otol* 59 1037
- 1954 *Physical Acoustics* Princeton Univ Press.

221 Old Brompton Road
London S W 5 England

PHYSIOLOGIE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE A PROPOS DES HORMONES ET DU STRESS

G. CAMBRELIN
Bruxelles Belgique

A propos des hormones et du stress l'auteur établit d'abord que les cellules nerveuses ont une action double nerveuse et sécrétoire, et c'est par son action sécrétoire que l'hypothalamus agit sur l'hypophyse. Pour comprendre le complexe hypothalamo-hypophysaire, l'auteur décrit le diencephale et particulièrement l'hypothalamus et l'hypophyse régulateurs de tout le système hormonal. Les diverses hormones sont ensuite étudiées avec leurs actions individuelles et leurs inter-actions. En finale, il étudie le mécanisme du stress qui met en action les diverses glandes endocrines et particulièrement l'hypophyse et la surrénale.

Disons avant tout, qu'empruntant les ramifications du réseau sanguin, les commandes chimiques endocriniennes s'associent au système nerveux qui lui-même peut être sécrétoire.

En effet, il existe deux transmissions entre les cellules

1° les transmissions nerveuses,

2° les transmissions chimiques ou sécrétoires, mais celles-ci sont commandées par les premières.

On dit même que certaines cellules nerveuses, au lieu de transmettre l'influx nerveux ont une fonction uniquement sécrétoire.

D'ailleurs, à la jonction entre deux nerfs ou synapse l'extrémité du nerf excité sécrète de l'acétyl-choline qui va transmettre l'excitation à l'extrémité du nerf suivant.

Dans le système sympathique cette substance chimique de jonction est une hormone classique la Noradrénaline.

De plus les hormones de la partie postérieure de l'hypophyse ou neuro-hypophyse sont sécrétées par d'authentiques cellules nerveuses de l'hypothalamus. Le cas est encore plus net pour la partie médullaire des surrénales qui n'est autre qu'un ganglion nerveux hypertrophié.

*A Comment comprendre la symbiose hypothalamo-hypophysaire
qui est à la base de tous les phénomènes hormonaux*

1. L'hypothalamus

Cushing le qualifiait de cerveau endocrinien.

Le diencephale ou cerveau intermédiaire se compose 1° du thalamus ou couche optique 2° de l'épithalamus ou région supérieure 3° de l'hypothalamus ou région inférieure.

B Les hormones

Les principales sont

1 Celles de l'antéhypophyse

a) L'hormone thyroïdienne ou TSH ou thyrostimuline. Elle agit sur la thyroïde

b) L'hormone adrenocorticotrope ou A.C.T.H. Elle excite la médulla surrénalienne et le cortex surrénalien qui produit la cortisone et les androgènes

c) L'hormone gonadotrope ou FSH ou folliculostimuline agissant sur les hormones sexuelles les gonades

d) L'hormone somatotrope ou somatotropine ou hormone de croissance ou STH

e) L'hormone lutéinisante L.H

f) L'hormone lactogène L.H

2° Celles de la neuro hypophyse associée à l'hypothalamus, agent primordial : oxytocine vasopressine antidiurétique (antihypotensive) ou A.D.H. venues du faisceau hypothalamo-hypophysaire

3 Celles du cortex surrénalien les cortico-stéroïdes

a) la cortisone, la desoxycorticostérone, le cortisol qui sont des hormones de défense

b) la corticostérone et l'aldostérone qui ont une action régulatrice sur le système génital

4 Celles de la médulla surrénalienne l'adrénaline

5 Celles de la thyroïde la thyroxine et l'hormone parathyroïdienne

6 Les hormones sexuelles

a) mâles : testostérone androstérone déhydroandrostérone

b) femelles : œstrone œstradiol progestérone.

7 L'hormone pancréatique hypoglycémisante ou insuline

8 La paroline. En plus de son action hypercalcifiante elle a par l'entremise de l'hypophyse une action indirecte sur les surrénales.

Toutes ces hormones peuvent avoir des interactions entre elles. Il est entendu qu'un organe à sécrétion interne tel la thyroïde ou l'épiphyse n'agit pas de son propre chef mais est toujours sous la dépendance d'un centre coordinateur supérieur comme l'hypophyse ou l'hypothalamus pour la thyroïde, centre supérieur qui l'oblige à produire telle ou telle hormone suivant les circonstances.

Inversement par un mécanisme dit de « feed back » la thyroïde par exemple agit sur son centre directeur l'hypophyse en la forçant à freiner son action thyroïdienne. Les relations entre l'épiphyse l'hypophyse et les glandes génitales ont été mises en évidence par des cultures de tissu

(méthode de Halpern et Wolf) qui ont montré certaines interactions hormonales.

Des exemples 1) Une injection quotidienne d'extrait hypophysaire provoque chez les rats blancs impubères une régression notable des testicules.

2) Lorsqu'on introduit des extraits épyphysaires de chevaux dans leur tissu cutané dorsal on assiste à une atrophie des glandes génitales.

Inversement si la glande pinéale ou épiphyse, est détruite, la puberté apparaît plus tôt et les organes génitaux se développent rapidement. D'où relation entre l'épiphyse et les gonades.

Mais par quel intermédiaire ces interactions hypophyse épiphyse glandes sexuelles se produisent-elles

Madame Mozhowska par des cultures d'organes, a démontré qu'il existe un antagonisme entre l'épiphyse et l'hypophyse. Elle démontre d'abord qu'un testicule mis en présence d'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse est considérablement activé. Par contre si une glande mâle d'embryon de poulet est mis en présence d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse auquel on ajoute une culture d'au moins une épiphyse et demi, l'action de l'hypophyse est diminuée si pas inhibée. Ainsi fut démontrée l'action de l'épiphyse sur les glandes génitales par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Donc action stimulante du lobe antérieur de l'hypophyse sur les follicules de l'ovaire. Ensuite un mélange de lobe antérieur avec un concentré d'épiphyse nette atrophie des follicules. Enfin un mélange d'hypophyse avec un liquide dilué d'épiphyse l'hypophyse l'emporte et l'ovaire se développe presque normalement. Donc réel antagonisme entre les deux.

3° L'hormone thyroïdienne de l'hypophyse agit sur la thyroïde qui par la tyroxine influence la corticosurrénale laquelle sécrète une hormone androgène existant aussi chez la femme et agissant sur les glandes génitales. Celles-ci vont avoir un effet sur le 1er maillon de la chaîne pour freiner son action.

L'hypophyse elle-même par ses diverses hormones agit directement (nous l'avons dit plus haut) sur toutes les glandes endocrines cortico-médullosurrénales, glandes sexuelles, thyroïde etc.

Rappelons que l'A.C.T.H., la thyroïdostimuline, les corticostéroïdes, sur tout cortisone et l'adrénaline ont une action inhibitrice dans l'allergie tandis que les stéroïdes sexuelles, la thyroxine, la desoxycorticostérone et la somatotropine ont une action stimulante.

De plus l'A.C.T.H. et la cortisone sont des hormones antiphlogistiques, tandis que la desoxycorticostérone et l'hormone somatotrope sont pro-phlogistiques. Disons aussi que l'hypophyse dont l'importance essentielle n'a pas besoin d'être soulignée est une glande endocrine dont les troubles sont entravés par des hormones extraites des glandes animales. Il n'en est pas de même pour l'hypophyse.

Les nain hypophysaires, individus présentant un état intellectuel et physiologique infantile, ne peuvent être améliorés par les traitements hormonaux. Quant aux greffes d'hypophyse d'une personne mourant d'acci-

dent, par exemple elles n'ont jamais donné de résultats. Seule la technique des greffes embryonnaires (prélevées sur des foetus avortés) a donné des résultats spectaculaires.

Les extraits d'hypophyse de baleine se sont révélés très actifs, mais la captation en est difficile. On aurait rencontré d'excellents résultats en U.R.S.S. avec des extraits hypophysaires de singe.

Puisque nous parlons de greffes ou d'extrait d'hypophyse nous rappelons la puissante activité diabétogène ou insulino-inhibitrice du lobe antérieur de l'hypophyse.

On sait que l'hypophysectomie atténue de façon spectaculaire le diabète déclenché chez le chien par l'ablation du pancréas. Tout récemment dans le traitement de la rétinopathie diabétique on a utilisé avec succès l'hypophysectomie. Et il a été prouvé que mieux que la chirurgie la radiothérapie transthyroïdiale avec une canule à aiguilles d'yttrium 90 donnait les meilleurs résultats.

C Le stress

Nous avons communiqué quelques réflexions sur ce sujet à la réunion du Collegium de 1960. Nous ne les rappellerons pas. Disons simplement que dans cette interaction hypophyse-surrénale au cours du « stress » c'est la medullo-surrénale et son adrénaline qui agissent tout de suite en alertant l'hypophyse et son A.C.T.H. et par ricochet la cortico-surrénale. Mais l'action de l'adrénaline est brève et c'est l'action de la cortico-surrénale qui est prolongée.

Toutefois en cas de « stress » prolongé ou répété l'hypersécrétion de ces diverses hormones se ralentit puis s'arrête et c'est alors qu'on utilise un traitement médicamenteux de substitution. On s'adresse alors à l'adrénaline synthétique ou on substitue l'A.C.T.H. à la cortisone.

Le « stress » prolongé ou répété dû à la vie moderne conduit à l'épuisement des organes de défense producteurs d'hormones et de leurs réserves.

En cas de choc psychique c'est l'hypothalamus qui intervient par le canal de l'hypophyse postérieure ou neuro-hypophyse qui reçoit la neurosécrétion de l'hypothalamus.

Un exemple la schizophrénie nous savons qu'à côté de troubles d'origine nerveuse il existe des troubles d'origine hormonale et c'est un exemple qui illustre ce que nous disions au début de ce travail à propos des interactions étroites entre le système hormonal et le système nerveux dans la partie essentiellement chimique du fonctionnement de ce dernier.

La schizophrénie est souvent le fait d'intellectuels surmenés dont les cellules nerveuses de l'encéphale sont « en panne de fonctionnement ». On constate à ce moment une surproduction d'une certaine substance la sérotonine dans les tissus cérébraux.

J'ai eu l'occasion au cours d'un dernier congrès de critiquer la pratique trop abusive des électrochocs et même des comas insulniques qui est devenue presque une panacée chez beaucoup de psychiatres et qui si

elle réussit parfois, provoque souvent des effets catastrophiques. Je préconisais alors avant d'employer ces méthodes brutales, de faire des traitements hormonaux appropriés et prolongés.

SUMMARY

In the first instance the author proves that the nervous cells possess double action—nervous and secretory and that it is by the secretory action that the hypothalamus acts upon the hypophysis. In order to understand the hypothalamo-hypophysis complex, the author describes the diencephalon and in particular the hypothalamus and the hypophysis, the regulators of the entire hormone system. Next, the various hormones with their individual actions and interactions are studied. Finally he studies the "stress" mechanism which activates the various endocrine glands and in particular the hypophysis and the suprarenal.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor beweist, dass die Nervenzellen eine doppelte Wirkung haben — eine nervöse Wirkung und eine Absonderungswirkung — und dass der Hypothalamus durch seine sekretorische Tätigkeit auf die Hypophyse wirkt. Um die Gesamtheit Hypothalamus-Hypophyse zu verstehen, beschreibt der Verfasser das Diencephalon, und besonders den Hypothalamus und die Hypophyse welche das ganze Hormonsystem regulieren. Die verschiedenen Hormone mit ihren individuellen Wirkungen und mit den Wirkungen die sie untereinander haben, sind untersucht worden. Schließlich wird der Mechanismus des „Stress“ der die verschiedenen endokrinen Drüsen und besonders die Hypophyse und die suprarenale Drüse anregt, beschrieben.

14 Rue Paul Lantiers Bruxelles,
Belgique

ULTRASONIC SELECTIVE HYPOPHYSECTOMY IN CUSHING'S DISEASE, ACROMEGALY AND DIABETIC RETINOPATHY

M ARSLAN
Padua Italy

*From the Ear Nose and Throat Department (Head Prof M Arslan)
University of Padua*

The first results obtained with a new method of cellular selective inhibition of the hypophysis by means of a beam of ultrasounds of 2.5-3.5 watt/cm² (average value) and 3 Mhz frequency are described. The method has recently been improved with a new surgical technique and used in a group of patients with Cushing's syndrome, acromegaly and diabetic retinopathy. The clinical and hormonal improvement obtained with the operation was the same as those obtained with surgical hypophysectomy or intra sellar implantation of isotopes. Inhibition of the hypophysis with ultrasounds does not require any incision nor transfixion of the dura mater of the sella and has the great advantage of giving rise to no post-operative complication whatsoever.

The method of ultrasound destruction of the hypophysis, which has been applied by means of an original technique at the Ear Nose and Throat Clinic of Padua University, has the advantage of eliminating the drawbacks of surgical hypophysectomy. Thus it does not involve opening or perforating the dura mater of the sella, does not cause rhinoliquorrhea, intracapsular hemorrhages, avoids possible intracranial trans sellar infections (meningitis) and may be repeated several times without any danger. Finally it can achieve different degrees of functional selective inhibition of the different cell types composing the pituitary tissue.

As is known other methods, besides surgical hypophysectomy, may be employed to destroy the hypophyseal function, for example direct insertion in the sella turcica of radioactive yttrium and gold (⁹⁰Y, ¹⁹⁸Au) ("radio-biological method" (Molinari)) and stereotactic cryohypophysectomy applied by R. W. Rand *et al*.

As deduced from the data in the literature, however, these methods may determine post-operative complications, chiefly rhinoliquorrhea, lesions of the optic chiasma or of the hypothalamic centers or of the oculomotor nerves, meningitis, etc.

Molinari, Molinari and Ricci performed in our Institute a series of experiments on the histological and hormonal changes produced in laboratory animals by ultrasound irradiation applied at varying intensities and durations.

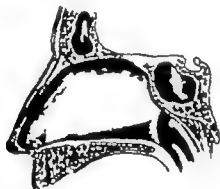


FIG. 1 Colomellar incision

FIG. 2 Incision of base of columella

FIG. 3 Outline of dissection of columella from anterior limit of septum cartilage

Our experience acquired in the treatment of malignant breast and prostate tumors made us consider the possibility of treating by ultrasound hypophysectomy also patient suffering from Cushing's syndrome or acromegaly.

The surgical technique employed consists essentially of the following steps:

- (a) general anesthesia with induced hypotension
- (b) V incision of the nasal columella
- (c) vertical incision of the septum at the level of the anterior margin of the quadrangular cartilage

(d) submucous resection of the middle part of the septum: this is mobilized and lifted to the side of one of the two nasal fossae so as to unify extensively by the two nasal fossae now forming a single cavity.

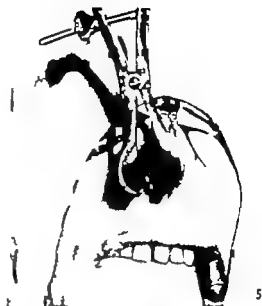
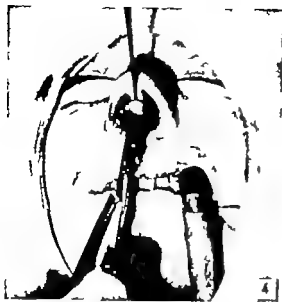


FIG. 4. Elevation of column II.

FIG. 5. Loose suture fixation of column II to provide port of drape.

FIG. 6. Radiograph illustrating the anatomy.

FIG. 7. Use of operating microscope for removal of bony wall of the pituitary fossa.

FIG. 8. View of pituitary through operating microscope.

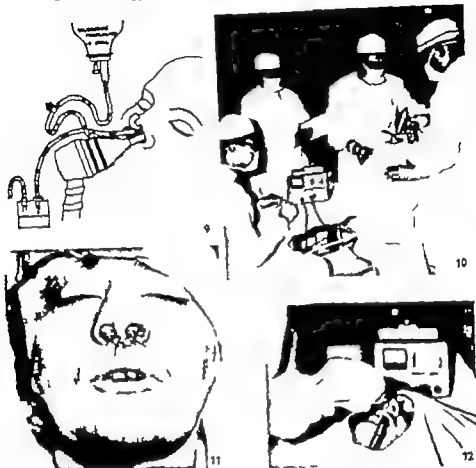


FIG. 9. Diagrammatic view of ultrasonic probe with application on the pituitary capsule with continuous irrigation (at 20°C)

FIG. 10. View of ultrasonic set-up.

FIG. 11. Post-operative closure.

FIG. 12. Second bloodless ultrasonic irradiation which is carried out after 1-3 months if necessary

(e) the anterior wall of the sphenoid sinuses is removed to create a wide route of access to the sphenoidal sinuses

(f) very wide opening into the sphenoidal sinuses

(g) exact localization of the region corresponding to the sella turcica by X-ray pictures taken during operation

(h) removal with a drill, under microscopic control (Zeiss operating microscope) of the postero-superior wall of the sphenoid sinuses

(i) the capsular sheath of the pituitary is made free as much as possible

TABLE 1 *Postoperative variations of the level of the urinary corticoids / Variations postopératoires du taux des corticoides urinaux / Postoperatorische Veränderungen des Spiegels der Harncorticoide*

	17 ketosteroids (mg/24 hours)		1 hydroxycorticoids (mg/24 hours)	
	Before operation	5 months after operation	Before operation	5 months after operation
G Silvana a. 23	53.4	6.5	36.6	2.7
C. Rosanna a. 25	40.0	17.5	12.4	7.8
M Anna a. 40	16.2	4.3	17.7	7.0
D Marcella a. 61	28.4	10.2	8.1	1.6

(j) application of the irradiating probe, firmly held on the capsule of the hypophysis

(k) cooling of the irradiator by circulating physiological saline at room temperature

(l) irradiation with ultrasound beam having the following characteristics frequency 3 Mhz intensity 2.5 ultrasound watt per cm² (average value) duration of irradiation 20 minutes or more

(m) replacement of the anterior septum in its primitive median position

(n) accurate suturing of the columellar incision

(o) loose packing of the operative cavity (posterior packing is useless)

The irradiation may be repeated by a bloodless procedure one month later when the first dose has been proved insufficient by clinical and hormonal data (Figs 1-12)

The same method was then used in our Institute on 15 cases of Cushing's disease. In the first 4 cases, as a precaution we used a smaller ultrasound energy which proved insufficient to inhibit pituitary function

From the 5th case onwards, the dose of the ultrasound energy was increased to an average value of 2.5-3.0 watt per cm² for 20-30 minutes.

Research is in progress to administer still higher doses, always aiming at avoiding complications

The achievement of the desired effect, i.e. pituitary inhibition was demonstrated by the marked decrease in the 24 hour urinary 17 ketosteroids (Table 1)

Thyroid function was also affected by pituitary irradiation, diminishing considerably in two cases

The complete absence of post-operative complications should be stressed. In no case in fact did we observe rhinorrhoea, paralysis of cranial nerves, meningitis, visual disturbances, hypothalamic involvement or even severe post-operative headaches. Many cases had a transient in

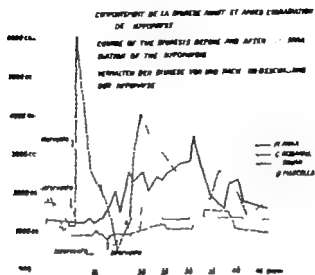


FIG. 12. Intervent - operation.

creasing of diuretics (Fig 13) Only in one case we noted the onset of *diabetes insipidus* about a month later this condition is now under satisfactory hormonal control (with posterior pituitary hormone)

We have operated 3 cases of *acromegaly* and 1 case of *diabetic retinopathy* too.

The excellent post-operative course and total absence of any complications confirm first of all the complete harmlessness of direct ultrasound irradiation of the hypophysis, exactly as we observed in patients with bony metastases from carcinoma of the breast or prostate

The intensity of irradiation was such as to produce a sufficient degree of functional inhibition to subsequently induce the progressive disappearance of the clinical and hormonal signs of the disease this has been confirmed by the results we have so far obtained.

These results were so good, strictly from a clinical point of view to deserve drawing attention to this new surgical and physical method of inhibiting pituitary function.

The patients, who had been suffering from Cushing's syndrome for many years, showed progressively disappearance of the "moon face" and of the abnormal fat distribution and hirsutism on the face and subsequent reduction of the arterial pressure to normal values (Fig. 14) Furthermore, besides disappearance of the signs of corticotrophic hypophysial hyperfunction, we observed by one case restoration of menstruations which had been absent for two years.

A great advantage of this method is represented by the fact that, if sign of Cushing's syndrome should recur in the future direct ultrasound irradiation of the hypophysis can be easily performed by introducing the

COMPORTMENT DE LA PRESSION ARTERIELLE MAXIMALE ET MINIMALE AVANT ET APRES L'INTERVENTION

COURSE OF THE MAXIMAL AND MINIMAL BLOOD PRESSURE BEFORE AND AFTER THE INTERVENTION

VERLAUF DES MAXIMALEN UND MINIMALEN ARTERIELLEN DRUCKES VOR UND NACH DEM EINGRIFF

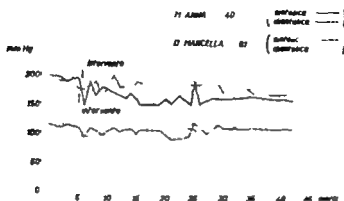


FIG. 14 Intervento-operation Sistolica=systolic Diastolica=diastolic.

ultrasonic sound through one nasal nostril, without further destruction of the soft or bony tissues, in an entirely closed way

As regards the mechanism determining such an evident degree of functional pituitary inhibition it may be deduced, also on the basis of our experimental data, that the complex biological action of ultrasounds induces critical and selective modifications in the molecular and enzymatic systems of those cell lines which elaborate certain pituitary hormones, especially corticotrophic and somatotrophic ones (Figs 15 and 16). Experiments carried out in our Institute (Ricei) on irradiated pituitary glands of animals have demonstrated that in the area irradiated by the ultrasound beam, all the basophil cells disappear while scarce eosinophil cells, fairly normal in appearance, remain.

What concerns the influence of our irradiation on insulin pituitary regulation endocrinologists who assist our clinical work (G. Crepaldi *et al.*)¹ have carried out the following observations: nine out of fifteen patients with Cushing syndrome have shown elevated fasting blood sugar or a diabetic response to the standard oral glucose test. In almost all of these patients the ultrasonic hypophysectomy induced an improvement of the "diabetic" condition, demonstrated through the hyperglycemic response to the oral glucose load.

The most striking results were obtained studying these patients with the insulin tolerance test: actually the abnormal responsiveness to insulin inducing hypoglycemia, when observed, was always modified by hypophyseal ultrasonic treatment.

From the Dept. of Internal Medicine of the University of Padua (Head: prof. G. Patrassi).

IMMUNES DE L'ACTH ET DU CORTISOL CHEZ UN MALADE TRAITÉ PAR L'IR-
RADIATION DE L'HYPHYPHYS (6 JOURS APRÈS L'OPÉRATION)

IMMUNES OF ACTH AND OF CORTISOL IN PATIENT TREATED WITH IR-
RADIATION OF THE HYPHYPHYS (6 DAYS AFTER OPERATION)

REACTIVATION DE L'ACTH ET DU CORTISOL CHEZ UN MALADE TRAITÉ PAR
L'IR-RADIATION DE L'HYPHYPHYS (7 JOURS APRÈS L'OPÉRATION)

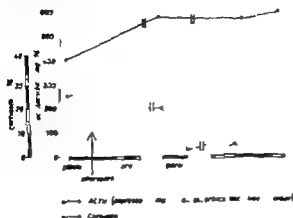


FIG. 18. Intervention = operation. Basale = basic. Glorin = days.
Expressed by ascorbic acid mg with the technique of C¹⁴-irradiation.

A patient with diabetic retinopathy has also been treated with our method. Insulin requirement of this 45-year-old woman was 50 to 60 units of insulin a day.

One hour after u.s. treatment hypoglycemic coma occurred, promptly controlled with glucose, insulin and hydrocortisone. In the following days a dramatic reduction of insulin requirement had been observed from 50-60 units to 10-20 units a day.

The improvement of the clinical conditions of this woman was quite evident in the month following surgery.

No significant cardiovascular complications were observed.

As known, diabetic retinopathy consists essentially of microaneurysms in the eye, haemorrhagic lesions, soft exudates in the vitreous body and, in the more advanced stages, neoformation of vessels.

The etiology of diabetic retinopathy is very uncertain and none of the hypothesis has produced satisfactory results up to now.

It has been known for a long time that the removing hypophysis attenuates the diabetes (we mention here the dog of Housheer (1920) that once hypophysectomized survived to the pancreatectomy). On the other hand, it is well known today that hypophysis secretes two principal anti-insulinic hormones, particularly the somatotrophic hormone and ACTH.

The patient we operated had a severe insulin-deprived diabetes which

COMPORTEMENT DE LA PRESSION ARTERIELLE MAXIMALE ET MINIMALE AVANT ET APRES L'INTERVENTION

COURSE OF THE MAXIMAL AND MINIMAL BLOOD PRESSURE BEFORE AND AFTER THE INTERVENTION

VERLAUF DES MAXIMALEN UND MINIMALEN ARTERIELLEN DRUCKES VOR UND NACH DEM EINWIRK

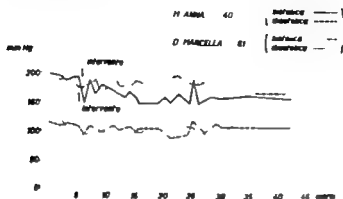


FIG. 14 Intervento-operation Sistolica-systolic Diastolica-diastolic.

ultrasonic sound through one nasal nostril without further destruction of the soft or bony tissues, in an entirely "closed" way

As regards the mechanism determining such an evident degree of functional pituitary inhibition it may be deduced also on the basis of our experimental data, that the complex biological action of ultrasounds induces critical and selective modifications in the molecular and enzymatic systems of those cell lines which elaborate certain pituitary hormones, especially corticotropic and somatotropic ones (Figs. 15 and 16) Experiments carried out in our Institute (Ricci) on irradiated pituitary glands of animals have demonstrated that in the area irradiated by the ultrasound beam all the basophil cells disappear while scarce eosinophil cells, fairly normal in appearance, remain

What concerns the influence of u.s. irradiation on insulin pituitary regulation endocrinologists who assist our clinical work (G. Crepaldi *et al.*)¹ have carried out the following observations: nine out of fifteen patients with Cushing syndrome have shown elevated fasting blood sugar or a "diabetic" response to the standard oral glucose test. In almost all of these patients the ultrasonic hypophysectomy induced an improvement of the "diabetic" condition demonstrated through the hyperglycemic response to the oral glucose load

The most striking results were obtained studying these patients with the insulin tolerance test: actually the abnormal responsiveness to insulin inducing hypoglycemia, when observed, was always modified by hypophyseal ultrasonic treatment

From the Dept. of Internal Medicine of the University of Padua (Head prof. G. Patrassi)

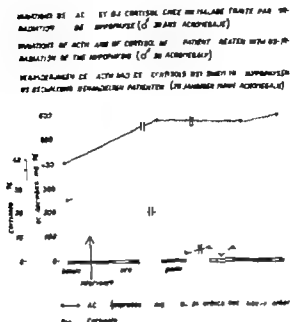


Fig. 13 Interval - parallel. Basile-basie Giorni-days. Expressed by ascorbic acid rag with the tech lque of US-irradiation.

A patient with diabetic retinopathy has also been treated with our method. Insulin requirement of this 45-year-old woman was 50 to 60 units of insulin a day

One hour after u.s. treatment, hypoglycemic coma occurred, promptly controlled with glucose, insulin and hydrocortisone. In the following days a dramatic reduction of insulin requirement had been observed from 50-60 units to 10-20 units a day

The improvement of the clinical conditions of this woman was quite evident in the month following surgery

No significant cardiovascular complications were observed

As known diabetic retinopathy consists essentially of microaneurysms in the eye haemorrhagic lesions, soft exudates in the vitreous body and, in the more advanced stages, neoformation of vessels.

The etiology of diabetic retinopathy is very uncertain and none of the hypothesis has produced satisfactory results up to now

It has been known for a long time that the removing hypophysis attenuates the diabetes (we mention here the dog of Housay (1920) that once hypophysectomized survived to the pancreatectomy) On the other hand, it is well known today that hypophysis secretes two principal anti-insulinic hormones, particularly the somatotrophic hormone and ACTH.

The patient we operated had a severe insulin-deprived diabetes which

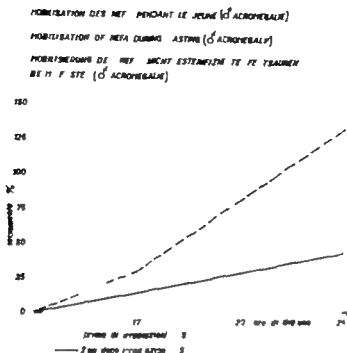


Fig. 18 Decreased mobilization of NEFA during fasting, indicates great reduction of somatotrophic (STH) hormone

more than 15 years before and became later complicated with a severe diabetic retinopathy

Following ultrasonic hypophysectomy we have observed a partial resorption of the exudates of the vitreous body with a moderate amelioration of the vision.

Furthermore ultrasonic irradiation induces a diminished secretion of anti-insulinic hormones, as happens for the somatotrophic hormone and for ACTH

RESUME

L'auteur décrit l'application de l'hypophysectomie ultrasonique dans le syndrome de Cushing. Les principes, les modalités techniques, expérimentelles et cliniques et les nouveaux résultats de l'irradiation ultrasonique sont exposés. Cette méthode d'inhibition fonctionnelle de l'hypophyse avec l'irradiation ultrasonique directe de la glande sans ouvrir la dure mère a donné des excellents résultats et n'a déterminé aucune complication postopératoire.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Prinzipien, Methoden und Resultate der Ultraschallwellen Chirurgie der Hypophyse bei Patienten mit Cushing Syndrom beschrieben. Die neue Technik und die Resultate sind sowohl bei der seit 1964 von Arslan eingeführten Ultraschallwellen Beschallung zur Hemmung der Hypophysenfunktion mittels Ultraschallwellen Energie sehr positiv und insbesondere ohne unerwünschte postoperative Komplikationen.

DISCUSSION

II Kindler begrüßwünscht Mr Arslan zu seiner neuen Methode. Bestehen Vergleiche mit den Erfahrungen und Erfolgen der Elektrocoagulation und der Radioisotopen? Diesen wird in Heidelberg zum Teil seit Jahrzehnten auf Anregung von K. H. Bauer durch die Hirnchirurgie vorgenommen. Der Zugang zur Hypophyse ist dann auf einem kurzen Wege durch das Siebbein von aussen. Ein Zielapparat steht zur Verfügung.

A. Laskiewicz: Congratulating Mr Arslan on his very interesting paper and film, I would like to mention that in 1925 our senior Fellow Prof. Antony Preece, from Prague, used in a few cases of hypophysectomy the modified sublabial approach. Prof. Arslan has modified this approach, going higher through the columella way. Some three years ago I had the opportunity to listen to the very interesting and solidly-prepared paper and film presented at the Royal School of Medicine and the Royal College of Surgeons by the Senior ENT Surgeon St. Thomas's Hospital (London) Mr G. Bateman, who pointed out that X-ray examination of the right way during the hypophyse operation is an essential point in the technique to approach the anterior part of the hypophysis.

F. Escher to M. Arslan: The whole problem of hypophysectomy in breast cancer is a biological one. We want a total elimination. This is more difficult to reach than it seems. If we measure one or two stimulated hormones after intervention, that does not say if the others are still present. The measurement of all stimulated hormones as ACTH, thyrotropic, gonadotropic, human pro-lactin, and mammary tropin shows that only a good surgical intervention leads to a complete abolition. It seems that the ultrasonic method is especially interesting in Cushing disease where we try to reduce a hyperfunction in patients with a long survival.

Mr. Podocan: Nous exprimons nos félicitations à M. Arslan pour ses recherches intéressantes et on peut dire dans un sens assez révolutionnaires. Qu'il nous soit permis de poser quelques questions sur ce sujet.

1. Est-il possible de déterminer exactement la dose de l'ultrason et sa localisation dans l'hypophyse — sans endosurger les microstructures de l'hypothalamus? En rapport avec cette question je voudrais dire que notre expérience avec l'hypophysectomie chirurgicale introduite en 1930 par Pr. Sercer à la Clinique O.N.L. de Zagreb, par la voie transseptale et modifiée par nous en appliquant l'acès extranasal transtympano-sphénoïdal (semblable à la méthode de Vager) est très bonne. Notre casuistique comprend plus de 60 cas d'hypophysectomie chirurgicale dont 33 cas de tumeurs intrasellaires et 25 cas d'hypophysectomie thérapeutique dans les cas de tumeurs malignes des autres régions. À côté de cela, nous avons fait aussi 23 hypophysectomies radiochirurgicales en appliquant des isotopes radioactifs sous le contrôle de Röntgen par la voie extranasale ou endonasale. Le dosage de l'activité et la localisation exacte est bien connue des travaux de l'école neurochirurgicale de Heidelberg. Nos expériences laissent espérer que la méthode radiochirurgicale est en train de devenir toujours plus exacte.

2. M. Arslan a-t-il remarqué les changements psychiques consécutifs à l'application de l'ultrason à l'hypophyse? En connexion avec cette question je voudrais

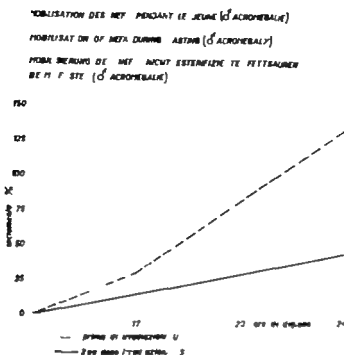


FIG. 16 Decreased mobilization of NEFA during fasting, indicates great reduction of somatotropi (STH) hormone

arose more than 15 years before and became later complicated with a severe diabetic retinopathy

Following ultrasonic hypophysectomy we have observed a partial resorption of the exudates of the vitreous body with a moderate amelioration of the vision.

Furthermore, ultrasonic irradiation induces a diminished increment of anti insulinic hormones, as happens for the somatotrophic hormone and for ACTH

RESUME

L'auteur décrit l'application de l'hypophysectomie ultrasonique dans la syndrome de Cushing. Les principes les modalités techniques, expérimentelles et cliniques et les nouveaux résultats de l'irradiation ultrasonique sont exposés. Cette méthode d'inhibition fonctionnelle de l'hypophyse a ec l'irradiation ultrasonique directe de la glande sans ouvrir la dure mère a donné des excellents résultats et n'a déterminé aucune complication postopératoire

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Prinzipien Methoden und Resultate der Ultraschallwellen Chirurgie der Hypophyse bei Patienten mit Cushing-Syndrom beschrieben. Die neue Technik und die Resultate sind sowohl bei der seit 1964 von Arslan eingeführten Ultraschallwellen Beschallung zur Hemmung der Hypophysenfunktion mittels Ultraschallwellen-Energie sehr positiv und insbesondere ohne unerwünschte postoperative Komplikationen

DISCUSSION

W. Kindler begrüßwünscht Mr Arslan zu seiner neuen Methode. Bestehen Vergleiche mit den Erfahrungen und Erfolgen der Elektrocoagulation und der Radiolokoten? Dieses wird in Heidelberg zum Teil seit Jahren hinten auf Anregung von K. H. Bauer durch die Hirnchirurgie vorgenommen. Der Zugang zur Hypophyse ist dann auf einem *kurzen* Wege durch das Siebbein von aussen. Ein Zielapparat steht zur Verfügung.

A. Laikter: Congratulating Mr Arslan on his very interesting paper and film, I would like to mention that in 1925 our senior Fellow Prof Antoni Piecchini, from Prague, used in a few cases of hypophysectomy the modified subnasal approach. Prof Arslan has modified this approach, going higher through the columella way. Some three years ago I had the opportunity to listen to the very interesting and solidly-prepared paper and film presented at the Royal School of Medicine and the Royal College of Surgeons by the Senior Lect. Surgeon, St. Thomas's Hospital (London) Mr G. Bateman who pointed out that X-ray examination of the right way during the hypophyse operation is an essential point in the technique to approach the anterior part of the hypophysis.

F. Esche to Mr Arslan: The whole problem of hypophysectomy in breast cancer is biological one. We want total elimination. This is more difficult to reach than it seems. If we measure one or two stimulated hormones after intervention, that does not say if the others are still present. The measurement of all 5 stimulated hormones as ACTH, thyrotropic h., gonadotropic h., human pro h., and mammary tropin shows that only a good surgical intervention leads to a complete abolition. It seems that the ultrasonic method is especially interesting in Cushing disease where we try to reduce a hyperfunction in patient with a long survival.

M. Padoy: Vous exprimons nos félicitations à Mr Arslan pour ses recherches intéressantes et on peut dire dans un sens aussi révolutionnaires. Qu'il nous soit permis de poser quelques questions sur ce sujet.

1. Est-il possible de déterminer exactement la dose de l'ultrason et sa localisation dans l'hypophyse — et s'endommager les microstructures de l'hypothalamus? En rapport avec cette question je voudrais dire que notre expérience avec l'hypophysectomie chirurgicale introduite en 1925 par Pr. Serrero à la Clinique O.R.L. de Zagreb par la voie transseptale et modifiée par nous en appliquant l'accès transethmoïdo-sphénoïdal (assimilable à la méthode de Nager) est très bonne. Notre casuistique comprend plus de 60 cas d'hypophysectomie chirurgicale dont 25 cas de tumeurs intrasellaires et 25 cas d'hypophysectomie thérapeutique dans les cas de tumeurs malignes des autres régions. À côté de cela, nous avons fait aussi 25 hypophysectomies radiochirurgicales en appliquant des isotopes radioactifs sous le contrôle de l'indicateur par la voie extranasale ou endonasale. Le dosage de l'acide sé et la localisation exacte est bien connue des travaux de l'école neurochirurgicale de Heidelberg. Nos expériences laissent espérer que la méthode radiochirurgicale est en train de devenir toujours plus exacte.

2. Mr Arslan a-t-il remarqué les changements psychiques consécutifs à l'application de l'ultrason à l'hypophyse? En connexion avec cette question, je voudrais

dire que les travaux de notre clinique ont montré que les interventions sur l'hypophyse causent des changements psychiques dus non seulement aux brusques perturbations endocrinologiques, mais aussi à l'œdème de l'hypothalamus. Cela prouve aussi quelques-uns de nos cas cliniques de sphénoïdites suppuratives qui ont provoqué (par des lésions vasculaires bien connues entre la muqueuse du sinus sphénoïdal et l'hypothalamus) l'œdème de la région hypothalamique.

J. Angell James I would like to add my tribute to Mr Arslan for his important paper. We have been investigating the effects of ultrasound on the hypophysis for several years. We found that the power required to alter the metabolism of common tissue cells was at least 8 watts/cm².

Mr Arslan stated that the U.S. power he uses is 2.5 watts/cm². Would he please state if this is correct or did he mean 2.5 watts? The difference between these measurements is considerable. With modern refinements in technique there is very little risk of cerebrospinal fluid leak after surgical hypophysectomy. The main interest in the use of U.S. therefore lies in the possibility of selective action on different groups of cells.

In our work we had the impression that at relatively high U.S. intensities the acidophil cells were more susceptible than the basophil. Prof. Arslan reports that the basophil cells were more susceptible.

In these specific actions there may be great possibilities but much further research is needed. Finally is Prof. Arslan certain that with the technique he uses there is no risk of penetration of the U.S. through the dorsum sellae in cases in which the bone is abnormally thin?

In experiments with post mortem specimen using U.S. at 3.5 megacycle frequency we found that there was a significant passage of U.S. through the thinner types of dorsum sellae.

We have therefore raised the frequency of our U.S. transducers to 9 megacycles to reduce the penetration and to concentrate the effect in the adenohypophysis.

G. H. Baleman to Mr Arslan. The biological response of individuals to ultrasound is variable. This is shown by the fact that during ultrasonic destruction of the labyrinth the reactions of the labyrinth must be observed during the operation in order to give the correct exposure to that patient.

How then is it possible to expect uniform results in ultrasonic irradiation of the pituitary where there is no method of monitoring the biological effect during the operation?

Arslan (Reply) Zu Kindler. Ich habe keine Erfahrung mit der Methode von Elektrokoagulation der Hypophyse.

to Escher. The endocrinologists of our team (G. Crepaldi and F. Avogaro of the Dpt. for Endocrinology of the Univ. of Padova) are appointed for the biological effects obtained by our irradiated patients. Our method leads to a complete abolition of the multiple hormonal functions of the pituitary. It is the safest method and is especially important in diseases which do not endanger life (as Cushing's acromegaly etc.).

à M. Padovan 1^{re} question. Oui, nous savons exactement la direction et les limites du faisceau ultrasonique dans l'hypophyse. Notre équipe est toujours assistée par un physicien qui fait le calcul exact de la longueur d'onde de l'énergie etc. C'est déjà 16 ans que nous utilisons ces calculs dans l'irradiation.

du labyrinthe des malades ménéliques et dans le labyrinthe le problème de la pénétration et des limites des ondes ultrasoniques est bien plus important que dans l'irradiation de l'hypophyse. 2^e question : nous n'avons jamais observé chez nos malades des changements psychiques, ni des troubles hypothalamiques, parce que le faisceau ultrasonique est exactement calculé paravant, de façon qu'il n' pénètre jamais comme faisceau compacte au delà du plafond de la sella.

to Angel James () The energy employed for pituitary irradiation is 2.5-3.5 watt/cm² as average value (b) Selectivity of cellular lesions after ultrasound irradiation depends strictly on four parameters (1) frequency (2) energy (3) size of the irradiated surface (4) irradiation time (a 5th parameter is the specific sensibility of a certain type of cells, against ultrasound) this fact explains the different results obtained in this field by different authors. I agree with A. James that much further research is needed (c) I can't exclude that in our patients some ultrasound waves have penetrated through sellar dorsum what we are sure about is that not even in one case we noticed a *clinical picture* of suprasellar or hypothalamic involvement. I am very excited to hear that A. James and his collaborators are now trying to apply ultrasound at 9 Mh frequency perhaps they will find by this way a solution of the many problems still existing in this field.

(Batema If hormonal deficiency appears after ultrasonic irradiation this means that hypophysis was inhibited We have seen in nearly 50 cases of advanced breast cancer that bone metastases had by X-ray checking, disappeared this is the best argument to state the efficiency of ultrasound. Moreover it is possible to apply a method of monitoring the biological effect during the operation our collaborating endocrinologists could measure the blood level of cortisol during the irradiation and they found that its rate decreased already during the operation.

E.S.T. Department, University of Padua,
Padua, Italy

THE QUANTITATIVE MEASUREMENTS OF MUCIN IN THE UPPER RESPIRATORY TRACT

M PRAŽIĆ and K WEBER
Zagreb Yugoslavia

*From the Clinic of Otorhinolaryngology (Head Prof B Gušić) and the Institute
for Forensic Medicine (Head Prof V Palmović) Medical Faculty
University of Zagreb*

With our own method for the quantitative measurement of mucin in mucous the behaviour of mucin in mucous through the whole upper respiratory tract is analysed not only with normal persons but also with persons who snore during the night

The ciliary epithellum of the upper respiratory tract can realise its function only under the participation of the layer of mucous which covers the entire surface of the upper respiratory tract. This mucous layer at the ciliary epithellum from the beginning to the end of life floats down to the pharynx. The mucous consists of mucin and serin but it is evident that the main role of the mucous lies in its viscosity but the real viscous quality of mucous depends on mucin and not on serin. All earlier researches of the ciliary epithellum of the upper respiratory tract were performed only in the morphological analysis of cell elements but no attention was paid to the mucous itself. Nevertheless, the mucous as the covering layer of the ciliary epithellum of the respiratory tract is the most important factor and *conditio sine qua non* for the normal functioning of the respiratory epithellum. If the production of mucous ceases the ciliary epithellum layer will immediately stop its function.

It is known that the production of mucous in different pathological conditions changes not only in qualitative but probably also in a quantitative sense. But if there did exist any oscillations of values of mucin earlier they were not known.

In our earlier paper which we delivered at the last meeting in Edinburgh we pointed out the fact that the behaviour of mucin was not explored because there existed no method for the quantitative measurement of mucin. Mucin with its quite specific biochemical properties could be neither directly nor indirectly measured with any quantitative analytic method. We elaborated a special turbidimetric method for quantitative measurement of mucin in the mucous. This method we explained in detail in our paper in Edinburgh. With this method we performed a series of

TABLE 1

1 hr before the applica- tion of adrenalin	15 min after the applica- tion of adrenalin	2 hr after the applica- tion of adrenalin	4 hr after the applica- tion of adrenalin	
1.496	2.743	0.116	1.434	Nasal cavity
1.983	2.166	0.338	1.521	Epipharynx
1.725	2.896	0.432	1.000	Mesopharynx
1.873	2.324	0.671	1.141	Hypopharynx

measurements of mucin in the mucous of the nasal cavity. We stated that the production of mucin in the mucous of the nasal cavity varies rather widely not only with different persons but also with the same person during the day and, therefore, there does not exist any fixed value of mucin in the mucous of the nasal cavity. We could not state any ground or rules for these variations, not even under normal conditions. We could state only that the prerequisite for the normal production of mucin must be the normal and not aggravated respiration through the nasal cavity. It is obvious, therefore, that the production of mucin depends on impulses of parasympathic secretory filaments on seromucinous glands in the sub-mucosal area.

In our further investigations we decided to ascertain the behaviour of the quantity of mucin in the whole upper respiratory tract which means not only in the nasal cavity but also in the epipharynx, mesopharynx and hypopharynx and to ascertain the real picture about the quantitative behaviour of mucin in the mucous through the whole upper respiratory tract.

In these investigations we could state that the values of mucin in the mucous through the whole respiratory tract lie at the level of normal variations which we could find in our earlier measurements of mucin of mucous in the nasal cavity.

It is known that the parasympathicomimetic drugs raise the production of mucous in its global sense of course and the parasympathicolytic drugs lower this production, but how does mucin behave during the raising or lowering of the production of mucin what is with its quantitative reference to serin in the mucous was not known.

We performed therefore a series of experiments with adrenalin and with atropin and we obtained the following results (Table I). As one can see before the application of adrenalin the values of mucin in mucous varies at the normal level through the whole upper respiratory tract. Fifteen minutes after the application of adrenalin these values are evidently higher. Two hours after the application of adrenalin the values of mucin have fallen to a very low level through the whole upper respiratory tract. Four hours later the values of mucin in mucous returned to the level which we found in the beginning of our experiments.

TABLE 2

1 hr before the appli- cation of atropin	15 min after the appli- cation of atropin	4 hr after the appli- cation of atropin	8 hr after the appli- cation of atropin	
2.426	0.303	0.407	1.480	Nasal cavity
2.311	0.149	0.579	1.063	Epipharynx
1.180	0.268	0.338	1.725	Mesopharynx
1.531	0.165	0.071	1.873	Hypopharynx

In the experiments with atropin we got quite opposite results (Table 2). The values of mucin in the mucous lowered very markedly but it lasted rather long i.e. eight hours after the application of atropin until the quantities of mucin reached their normal values.

Our investigations showed that there exists a certain secretory rhythm of oscillations in the production of mucous as a whole and of mucin.

In our earlier investigations we stated that the persons who snore during the sleep at night have during the day normal values of mucin in the mucous of the nasal cavity but immediately before going to bed and after awakening in the morning we found low values of mucin. Such oscillations of values of mucin in mucous we could not find with persons who do not snore. We decided therefore to continue our earlier investigations in an enlarged way.

We measured the values of mucin in mucous at the same time from the nasal cavity, epipharynx, mesopharynx and hypopharynx several times through 24 hours. We performed these measurements with several persons who snore and we must point out that the results with all snorers are identical in the frame of oscillations with those given in our earlier investigations. During the day we found that with snorers the values of mucin are at the same level as with people who do not snore during the night. The oscillations of values of mucin with snorers during 24 hours are as follows (Table 3). In this table one can see that the snorer has during the day quite normal values of mucin in the mucous through the

TABLE 3

10 hr/ (a.m.)	4 hr/ (p.m.)	Before going to bed	After the beginning of snoring	12 hr/ (p.m.)	4 hr/ (a.m.)	At wakening	
2.000	1.600	1.091	0.49	0.223	0.389	1.293	Nasal cavity
1.675	1.607	0.810	0.933	0.264	0.463	1.13	Epipharynx
1.705	1.865	0.783	0.264	0.358	0.179	1.231	Mesopharynx
1.818	1.480	0.05	0.196	0.336	0.320	1.136	Hypopharynx

whole upper respiratory tract. Before going to bed the values dropped and through the whole night remained at the very low level which remained low until the awakening when values began to raise again.

When we administered minimal quantities of adrenalin to the snorer during the night, fifteen minutes later we could see the evident raising of the value of mucin. Unfortunately not every patient who received adrenalin could fall asleep later on through all the remaining night. A high level of mucin in such cases lasted only for one hour and then it began to diminish slowly.

The decrease of the values of mucin in mucous of the whole upper respiratory tract with people who snore is accompanied with a characteristic dry aspect of the mucous membrane in the whole epipharynx, mesopharynx and hypopharynx. This cannot be the result only of the lowering of global quantity of the mucous but also the result of lowering the quantity of mucin in the mucous. Therefore, the mucous becomes mostly serous, i.e. watery and because of flow of the inspired and expired air comes to the steadier evaporation and to the thinning of the mucous layer which covers the whole respiratory tract.

The fact of lowering the values of mucin in the mucous connected with the evaporation of the remaining serous part of mucous is the starting point for the explanation of the mechanism of snoring.

*Clinic of Otorhinolaryngology
Medical Faculty University of Zagreb
Zagreb, Yugoslavia*

DIE VERÄNDERUNGEN AN DER RESPIRATIONSSCHLEIMHAUT DER RATTEN BEIM EXPERIMENTELLEN HYPERTHYREOIDISMUS

B GUŠIĆ, B FEMENIĆ, J LAKIĆ, N RIES UND V KONIĆ-CARNELUTTI
Zagreb Jugoslawien

Aus der Otolaryngologischen Klinik (Dir. Prof. Dr. B. Gušić) und dem
Physiologischen Institut (Dir. Prof. Dr. V. Allegretti)
der Medizinischen Fakultät in Zagreb

An der Tagung des Collegiums in Würzburg haben wir die Veränderung an der Respirations Schleimhaut der Trachea der Ratten beim experimentell hervorgerufenen Hypothyreoidismus beschrieben. Bei dieser Gelegenheit haben wir festgestellt, dass die einzelnen Veränderungen an der Respirations Schleimhaut chronologisch einen einheitlichen Prozess darstellen. Die Reaktionsweise der Respirations Schleimhaut ist für sie charakteristisch, obwohl die Art des Reizes, der diese Reaktion hervorruft, verschiedenartig sein kann.

Als logische Fortsetzung der genannten experimentellen Arbeit wollten wir die Respirations Schleimhaut auch bei experimentell hervorgerufener chronischer Hyperthyreoidose untersuchen. Vor mehr als 20 Jahren hat Hütteroth denselben Weg eingeschlagen. Nach siebentägiger Verabreichung eines Schilddrüsenpräparates an Meerschweinchen konnte er nur leichte Veränderungen der Nasenschleimhaut feststellen: eine Anämie der Schleimhaut und eine mässige Atrophie der Drüsen. In der vorliegenden Arbeit haben wir nicht die Nasenschleimhaut, sondern die der Trachea untersucht. Wir waren nämlich der Meinung, dass wir dadurch viele unerwünschte im Laufe des Experimentes auftretende äussere Einflüsse auf die Schleimhaut ausschalten könnten. Da sich ausserdem unser Experiment über einen weit längeren Zeitraum erstreckte, war ein bedeutend ergiebigeres Bild der Veränderungen der Respirations Schleimhaut zu erwarten. Besonders interessierte uns aber die Frage der Abhängigkeit dieser Veränderungen von der Art des angewendeten Reizes.

MATERIAL UND METHODEN

Für unsere Experimente wurden männliche Ratten vom VI Zuchtstamm (Abkömmlinge der Wistar-Ratten) verwendet. Zu Beginn des Versuches waren die Tiere etwa 3 Monate alt, ihr Körpergewicht schwankte zwischen 220 und 310 g. Nach der Methode der zufälligen Auswahl wurden

Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Unterstützung der Fakultät für Medizinische Fakultät in Zagreb ermöglicht.

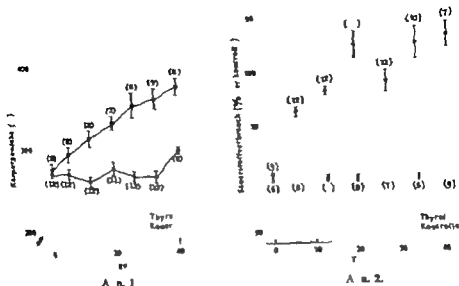


Abb. 1 Das Körpergewicht der normalen (O) und hyperthyreotischen (●) Ratten. Mittl. \pm Standard hier der Mittelwert. In Klammern die Zahl der Tiere.

Abb. 2 Der Sauerstoffverbrauch bei normalen (O) und hyperthyreotischen (●) Ratten. Berechnet als Liter pro Quadratmeter 1 der Atmende und ausgedrückt in Prozenten der Kontrollen. Mittl. \pm Standard hier der Mittelwert. In Klammern die Zahl der Tiere.

Die in 2 Gruppen eingeteilt. Einer Gruppe (26 Ratten) wurde ein Schilddrüsenpräparat mit der Standardlaboratoriumsnahrung verabreicht. Auf 100 g fertiger Nahrung wurde 10 g getrockneter Schilddrüsensubstanz (Thyrol[®] Prolek, Beograd) beigelegt. Nachdem die Versuchstiere dieses Futter konsumiert hatten wurde ihnen noch gewöhnliches Laboratoriumsfutter zugänglich gemacht. Die individuelle Tagesdosis lag bei 0,2 g getrockneter Schilddrüsensubstanz. Wir möchten besonders hervorheben, dass wir den Vitamingehalt im Standardfutter nicht gesteigert haben. Die andere Gruppe (18 Tiere) diente als Kontrolle und erhielt nur Standardfutter.

Je 2 Versuchstiere aus jeder Gruppe wurden nach 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Wochen nach dem Beginn des Experimentes geopfert. Die Ratten aus der experimentellen Gruppe überlebten nicht die zehnte Woche. Im Laufe des Experimentes wurde das Körpergewicht der Versuchstiere regelmäßig kontrolliert. Der Sauerstoffverbrauch wurde nach der Methode McLagan und Sienhan in der Modifikation nach Tomich und Woollett untersucht. Die Tiere wurden durch einen Schlag auf den Kopf getötet. Unmittelbar danach wurde die Schilddrüse und die Trachea entfernt. Sie wurden dann in einer 4%igen Formaldehydlösung fixiert. Die 10 Mikron dicken histologischen Schnitte der Tracheen wurden mit Haemalaun-Eosin und nach der Mallory Methode gefärbt.

ERGEBNISSE

Das Körpergewicht der Versuchstiere war seit dem sechsten Tag und weiter bis zum Ende des Experimentes bei der experimentellen Gruppe bedeutend niedriger und der Sauerstoffverbrauch bedeutend höher als bei der Kontrolle. Dies und auch die Tatsache, dass die Tiere der Versuchsgruppe die zehnte Woche des Experimentes nicht überlebt haben, weisen auf einen hohen Grad der Hyperthyreoidose.

Die Trachealschleimhaut zeigte 7 Tage nach Beginn des Experimentes noch keine pathologischen Veränderungen. Erst nach 14 Tagen konnten wir eine kleinzellige Infiltration in der Submukosa und leere intraepitheliale Drüsen finden. Zu dieser Zeit zeigte das zylindrische Epithel noch keine Veränderungen. Nach dem 21. Tag haben wir eine papilläre Hypertrophie des Flimmerepithels gefunden. Die Drüsen übten ihre volle Funktion aus (mucinöse Körperchen sind in den Drüsen sichtbar). Eine kleinzellige Infiltration ist auch anwesend. Bei den Tieren, die wir am 28., 42. und 56. Tag nach dem Beginn des Experimentes geopfert haben, ist der Befund identisch: eine Beschädigung des Flimmerepithels, die wir als degenerative Veränderung bezeichnen können; die Drüsen sind leer in der Submukosa; gibt es keine kleinzellige Infiltration, aber eine Fibrose ist angedeutet.

SCHLUSSEFOLGERUNG

Wenn wir jetzt auf die zu Beginn erwähnte Behauptung von dem Verhältnis zwischen Reiz und Reaktion der Respirationsschleimhaut zurückgreifen, dann sind wir der Meinung, dass der Prozess im wesentlichen sowohl bei Hypothyreoidose als auch bei der Hyperthyreoidose fast der gleiche ist. Das Endergebnis sind immer degenerative Erscheinungen am Flimmerepithel, Veränderungen der Drüsenfunktion und eine angedeutete Fibrose der Submukosa. Um den Mechanismus der Entstehung der Veränderungen selbst zu erklären, wären weitere Experimente notwendig.

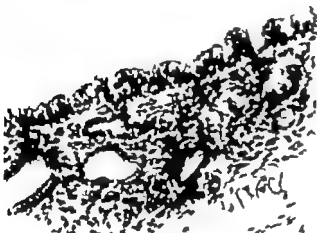
SUMMARY

A histological study of the tracheal respiratory mucosa of rats which received dry substance of the thyroid gland (Thyral) was performed. This investigation revealed papillary hyperplastic changes of the respiratory epithelium with

Abb. 3 Die Trachealschleimhaut der Tiere, die 14 Tage geopfert wurden, kleinzellige Infiltration in der Submukosa neben intraepithelialen leeren Drüsen.

Abb. 4 Die Trachealschleimhaut der Tiere, die 21 Tage geopfert wurden, zeigt papilläre Hypertrophie des Flimmerepithels und eine kleinzellige Infiltration.

Abb. 5 Die Trachealschleimhaut der Tiere, die nach 56 Tagen geopfert wurden, zeigt Beschädigung des Flimmerepithels und angedeutete Fibrose.



5

increased activity of the intraepithelial glands and round celled infiltration but this was observed only for a short period of time. After that time the degeneration of respiratory epithelium with hypofunction of the glands and slight increase of connective tissue was proved. These experimental findings are discussed.

LITERATUR

- GUDIĆ B. FEMENIĆ, B. LAKIĆ J. RICH, V. und KOVIĆ-CAR KLUTTI, V. 1965: Die Veränderung an der Respirations-schl. Imhaut der Ratte bei experimentellem Hypothyreoidismus, *Acta Oto-laryng.* (Stockh.) 69: 219.
 HÜTTEROTH R. 1947: *Hormoneinwirkungen auf die Nase*. Leipzig.

Prof. B. Gudić Malinova 21
 Zagreb Jugosl. wien

ON THE CHANGES OF THE LUMEN OF THE BRONCHI DURING RESPIRATION AND COUGH

E. HUIZINGA

Groningen The Netherlands

*From the Department of Otolaryngology (Head Prof P E Hoeksema)
University of Groningen*

It is not generally known that the changing of the lumen of the bronchi in respiration and coughing depends on two factors: (1) the changes of the volume of the lung and (2) the pressure differences of the air inside and outside the bronchi. They can also be distinguished in (1) the static and (2) the dynamic factor. Both factors produce widening of the bronchi in inspiration and a narrowing in expiration. But there is also a difference. The static factor acts more on the smaller bronchi and the dynamic factor acts more on the larger bronchi. This is very pronounced in a cough. There is still much difference of opinion about what is happening in a cough. The conceptions of Stütz are confirmed: the narrowing of the large bronchi in a cough is of physiological importance.

Incorrect statements, taken over by authors during many years, are also found in the literature on the physiology of the bronchi. First example: "The bronchi lengthen and widen in inspiration, they shorten and narrow in expiration." It is hard to understand how a bronchus can become longer and wider at the same time (one only has to think of a rubber tube pulled longitudinally). The explanation is simple. Highly neglected in literature is the work of Marcus & Ellner (1927, 1928, 1932) on the architecture of the bronchial tree. There is no lengthening of the bronchi; they are built in spirals, which are unrolled during inspiration. This mechanism is clearly visible on films made during respiration after bronchography.

There is still much difference of opinion as to the explanation of the widening and narrowing of the bronchi, a change which can be extremely large. From a teleological point of view it is of course very tempting to assume here as many authors do a function of the bronchial muscles. It is a so well-developed apparatus that it is hard to accept that contraction would only be of importance in pathology (asthma). But in spite of many experiments there is no convincing evidence that the widening and narrowing of the bronchi during respiration are due to a relaxation or a contraction of these muscles.

The lumen changes of the bronchi can be explained by two factors. A distinction must be made between what we may call the static factor

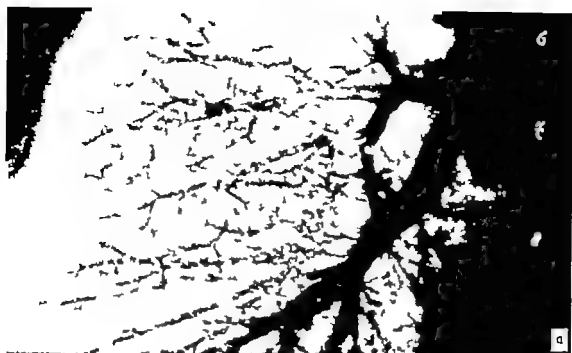


FIG 1 a Man 27 years. Maximal expiration

which causes changes by the volume variations of the lung and the *dynamic factor* which causes changes by the pressure differences inside and outside the bronchi. Here we have another example of an incorrect statement: the first factor is often neglected in the literature. It started with Brünings (1910) who was one of the first to give a good description of what happens in the bronchi during respiration. He neglected totally the static factor and for the dynamic factor he took the pressure differences ten times too large.

The two factors are co-operating. The volume of the lung in deep inspiration can be 3-4 times larger than in deep expiration which gives a radial traction on the walls of all the bronchi. During inspiration the pressure outside the bronchi is always lower than inside the bronchi which makes the bronchi also wider (during expiration it is just the contrary). There is a remarkable difference in the effect of the two factors, the first working more on the peripheral bronchi, the latter more on the larger bronchi; this difference is not so well known in the literature. Thanks to a very intimate collaboration with the Department of Röntgenology of Prof. Dr. J. R. Blickman we were able to examine a great number of patients. The X-ray photographs of Figs. 1 and 2 were chosen from a large collection made at this department. They always showed more or less the same result. There were differences only in quantity, not in quality.

Bronchography made it possible to study the lumen changes also from the bronchi at the periphery (Huizinga, 1937). Figs. 1a and 1b are the bronchograms of a man 27 years of age taken in maximal expiration (1a)

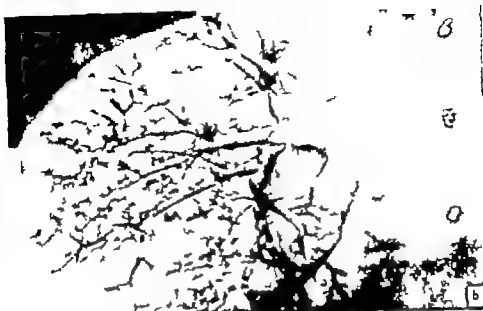


FIG. 1 b As 1 a, maximal inspiration.

and maximal inspiration (1 b) The radios were taken at a distance from the tube of 2 m in order to get the right diameters. At that moment the breathing was totally stopped so that the pressure differences could be excluded. The thoracic vertebrae are indicated by a number. There is already a remarkable difference of the lumen of the larger bronchi, but this difference is much more pronounced at the periphery—the diameter of smaller bronchi in inspiration is often 2–3 times as large.

During deep respiration and especially in a cough large displacements of air are possible in a very short time which can give an enormous flow of air. There are large individual differences. This is one of the reasons why figures given in the literature also differ so much. Another reason is that with the old techniques it was difficult to carry out exact measurements. Dr. G. J. Tammeling, a collaborator of Prof. V. G. M. Orie of the Department of Pneumology was kind enough to make some curves with a modern apparatus, the pneumotachograph of Fleisch, which registers at the same time the volume displacement of air and the air-flow. An optimal result of a very strong cough was a displacement of air of no less than 2.6 l, the air-flow was 11.2 l/sec.

More important of course is the speed of the air-current. This could be calculated easily if we knew the exact diameter of the trachea and the bronchi. But we can only make an estimation, as several authors did. In any case the speed is very large, probably surpassing the speed of a hurricane. It depends a great deal on the narrowing of the larger air way due to the pressure differences in the thorax which can be very large. Here also are great individual differences.



FIG 1 a Man, 27 y ara. Maximal expiration

which causes changes by the volume variations of the lung, and the *dynamic factor* which causes changes by the pressure differences inside and outside the bronchi. Here we have another example of an incorrect statement: the first factor is often neglected in the literature. It started with Brünings (1910) who was one of the first to give a good description of what happens in the bronchi during respiration. He neglected totally the static factor and for the dynamic factor he took the pressure differences ten times too large.

The two factors are co-operating. The volume of the lung in deep inspiration can be 3-4 times larger than in deep expiration which gives a radial traction on the walls of all the bronchi. During inspiration the pressure outside the bronchi is always lower than inside the bronchi which makes the bronchi also wider (during expiration it is just the contrary). There is a remarkable difference in the effect of the two factors: the first working more on the peripheral bronchi, the latter more on the larger bronchi. This difference is not so well known in the literature. Thanks to a very intimate collaboration with the Department of Röntgenology of Prof. Dr. J. R. Blickman we were able to examine a great number of patients. The X-ray photographs of Figs 1 and 2 were chosen from a large collection made at this department. They always showed more or less the same result. There were differences only in quantity, not in quality.

Bronchography made it possible to study the lumen changes also from the bronchi at the periphery (Huizinga 1937). Figs 1 a and 1 b are the bronchograms of a man, 27 years of age, taken in maximal expiration (1 a)

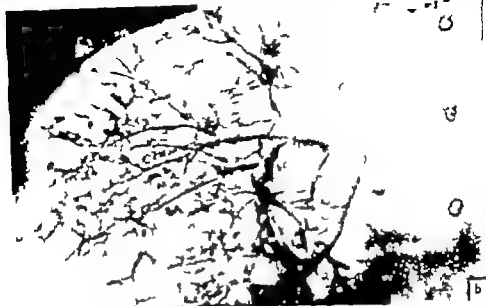


FIG. 1 b As 1 maximal inspiration.

and maximal inspiration (1 b) The radios were taken at a distance from the tube of 2 m in order to get the right diameters. At that moment the breathing was totally stopped so that the pressure differences could be excluded. The thoracic vertebrae are indicated by a number. There is already a remarkable difference of the lumen of the larger bronchi, but this difference is much more pronounced at the periphery—the diameter of smaller bronchi in inspiration is often 2–3 times as large.

During deep respiration and especially in a cough large displacements of air are possible in a very short time which can give an enormous flow of air. There are large individual differences. This is one of the reasons why figures given in the literature also differ so much. Another reason is that with the old techniques it was difficult to carry out exact measurements. Dr. G. J. Tammeling, a collaborator of Prof. V. G. M. Orie of the Department of Pneumology, was kind enough to make some curves with a modern apparatus, the pneumotachograph of Fleisch, which registers at the same time the volume displacement of air and the air flow. An optimal result of a very strong cough was a displacement of air of no less than 2.0 l, the air-flow was 11.2 l/sec.

More important of course is the speed of the air-current. This could be calculated easily if we knew the exact diameter of the trachea and the bronchi. But we can only make an estimation, as several authors did. In any case the speed is very large, probably surpassing the speed of a hurricane. It depends a great deal on the narrowing of the larger air-way during the pressure differences in the thorax, which can be very large. Here also are great individual differences.



FIG 2a. M n, 44 years Deep inspiration

A cough is a very dynamic event deep inspiration pressure during $\pm 1/4$ sec with a closed glottis, involving a high pleural pressure up to +100–150 mm Hg. The glottis is opened and also in a very short time of $1/4$ – $1/2$ sec a large quantity of air is expelled. During this short time the pressure in the bronchi and the trachea decreases rapidly from +100–150 mm Hg (at a certain moment everywhere in the thorax this high pressure



FIG. 2b Same material as Fig. 2a. Cough.

must be present) until almost the pressure of the atmosphere. In the initial phase of the cough there is still a high pressure at the periphery. The pressure in the larger bronchi is much lower. Since all the large bronchi are also surrounded by alveoli, the effect here is much more pronounced. This is a theoretical contemplation but radiography demonstrates that it really happens in the way as was described, especially by Stulz (1850).



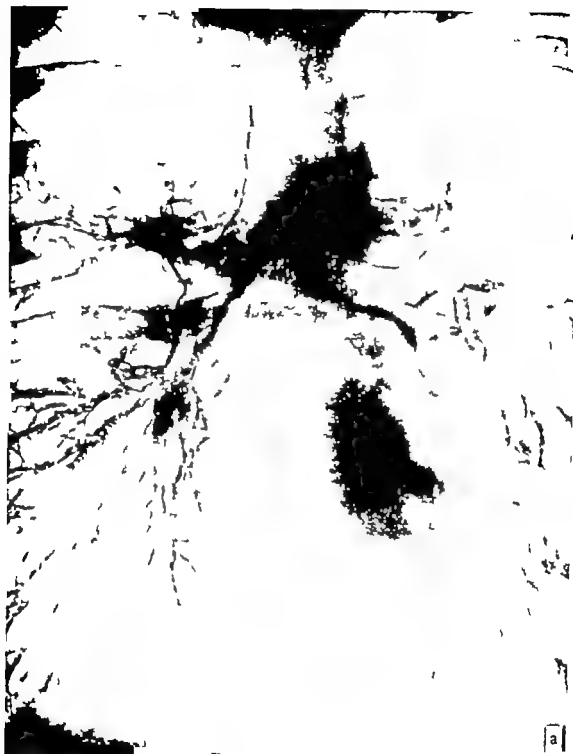
FIG. 2a. Man, 44 y ars. Deep inspiration.

A cough is a very dynamic event deep inspiration pressure during $\pm 1/4$ sec with a closed glottis involving a high pleural pressure up to +100–150 mm Hg. The glottis is opened and also in a very short time of $1/4$ – $1/2$ sec a large quantity of air is expelled. During this short time the pressure in the bronchi and the trachea decreases rapidly from +100–150 mm Hg (at a certain moment everywhere in the thorax this high pressure



FIG. 2b Same man as Fig 2a. Cough.

must be present) until almost the pressure of the atmosphere. In the initial phase of the cough there is still a high pressure at the periphery. The pressure in the larger bronchi is much lower. Since all the large bronchi are also surrounded by alveoli the effect here is much more pronounced. This is a theoretical contemplation but radiography demonstrates that it really happens. In the way as was described, especially by Stutz (1950).



F 2a. Man, 44 years. Deep inspiration

A cough is a very dynamic event deep inspiration pressure during $\pm 1/4$ sec with a closed glottis, involving a high pleural pressure up to +100–150 mm Hg. The glottis is opened and also in a very short time of $1/4$ – $1/2$ sec a large quantity of air is expelled. During this short time the pressure in the bronchi and the trachea decreases rapidly from +100–150 mm Hg (at a certain moment everywhere in the thorax this high pressure



FIG. 2b. Same as Fig. 2a. Cough.

must be present) until almost the pressure of the atmosphere. In the initial phase of the cough there is still a high pressure at the periphery. The pressure in the larger bronchi is much lower. Since all the large bronchi are also surrounded by alveoli the effect here is much more pronounced. This is a theoretical contemplation but radiography demonstrates that it really happens. In the way as was described, especially by Stulz (1950)

There are in the literature other differing conceptions about what is happening in a cough e.g. by the radiologists Di Rienzo (1953) and Weber (1959). According to Di Rienzo (1953) a cough is an active movement of the bronchi. Well known in his pronouncement: One breathes with the thorax and one coughs with the bronchi. In thousands of bronchograms I did not see something of a peristaltic wave.

The opinion of Weber (1959) also differs much. He considers the narrowing of the bronchi and the thoracic part of the trachea as a pathological phenomenon. It is the consequence of asthma and emphysema. Then there is an abnormal great resistance against the air flow at the periphery in bronchioli and small bronchi. The air is trapped and cannot flow out of the lung and so the large bronchi and lower trachea collapse. By this mechanism especially by the well known prolapse of the posterior wall the expiration is also hindered sometimes even so much that an implantation is indicated as described by Herzog (1958).

Weber (1959) states that bronchography gives a situation with close resemblance to asthma. In both cases there is no large air flow in the beginning of the cough. The volume of the lung does not decrease much, whereas in a normal human being the air flow rises quickly to a large value. There comes such an amount of air in the larger bronchi that the pressure inside and outside the bronchus is the same. There is no narrowing of the lumen. When it arrives it is unfavourable for the expectoration.

It is true that the injection of much lipiodol or dionosil gives a markedly larger resistance to the air flow. When only one side is filled up signs of bronchus obstruction are clearly visible in the shape of a displacement of the mediastinum during respiration. But when a small amount of dionosil is used with only a marking of walls of the larger bronchi there is in respiration and cough no difference as compared with normal persons. Also we found in perfectly normal lungs without bronchography the same narrowing of the thoracic trachea.

Figs 2 a and 2 b give a typical example of a cough. They are the bronchograms of a man 44 years of age. 2 a is the radiograph taken in deep inspiration just before the cough. 2 b was taken during the cough. There must have been a great air flow as the diaphragm is much higher on 2 b than on 2 a.

There is a great resemblance when we compare Fig 1 with Fig 2. In both the bronchi are much narrower in expiration. There is also however a great difference. As contrasted with Fig 1 and Fig 2, the most striking change of the lumen is now in the larger bronchi and the thoracic trachea. This was always found to be in agreement with the above mentioned considerations and the findings of Stutz. We assume with Stutz that the narrowing of the larger bronchi in a cough is of great physiological importance. Cough means a cleaning of the larger bronchi. The narrowing means that the air escapes with enormous speed. This is useful for the expectoration.

RÉSUMÉ

Il n'est pas généralement connu qu'le changement de la lumière des bronches pendant la respiration et la toux dépendent de deux facteurs: 1° les changements de volume du poumon et 2° les différences de pression de l'air dans et autour des bronches. On peut les distinguer aussi en 1° le facteur statique et 2° le facteur dynamique. Par une collaboration des deux facteurs les bronches sont plus larges à l'inspiration et plus étroites à l'expiration. Mais il y a aussi une différence: Le facteur statique travaille surtout sur les petites bronches et le facteur dynamique surtout sur les grandes bronches. Ce dernier facteur est très prononcé dans la toux. Il y a encore beaucoup de différences d'opinion ce qu'il se passe dans une toux. La conception de Stütz fut tout à fait confirmée: le rétrécissement des grandes bronches pendant la toux a une grande importance physiologique.

ZUSAMMENFASSUNG

Es ist nicht allgemein bekannt, dass die Lumenveränderungen der Bronchi während Respiration und Husten von zwei Faktoren abhängen: 1. den Volumenveränderungen der Lunge und 2. den Druckdifferenzen der Luft in und außerhalb der Bronchi. Man kann sie auch unterscheiden in 1. den statischen und 2. den dynamischen Faktor. Durch beide Faktoren werden die Bronchi weiter bei der Inspiration und enger bei der Expiration. Aber es gibt auch einen Unterschied: Der statische Faktor beeinflusst besonders die kleineren Bronchi, während der dynamische Faktor hauptsächlich die größeren Bronchi beeinflusst. Der letzte Faktor wirkt sehr ausgesprochen beim Husten. Es bestehen noch immer viele Meinungsverschiedenheiten darüber, was beim Husten vor sich geht. Die Auffassungen von Stütz wurden vollkommen bestätigt: die Verengung der größeren Bronchi beim Husten hat eine grosse physiologische Bedeutung.

REFERENCES

- BARNES, W. 1910 *The clinical Laryngology, Bronchology and Oesophagology*, p. 116. Wiesbaden.
 HENRIOT, H. 1938 *Th. path. respir.* 3, 23.
 HENRIOT, E. 1937 *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 233, 167.
 HENRIOT, E., and HENRIOT, H. 1937 *Morph. Jahrb.* 58, 100.
 — 1938 *Ibid.* 59, 297, 341.
 — 1937 *Ibid.* 71, 181.
 KREMER, S. Dr. 1933 *Fortschr. d. Gebiet d. Röntgenol.* 18, 1.
 STRITZ, E. 1930 *Fortschr. a. d. Gebiet der Röntgenol.* 72, 447.
 WERNER, H. Dr. 1930 *Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntgenol.* 90, 273, 452.

Voorderhoeven
 Groningen Th. Verke. lands

DISCUSSION

Dr. Leegaard: Thank you, M. Hultén for confirming beautifully his 20-year-old opinion of the possibly narrowed right great bronchus.
 Dr. M. Leegaard: I thank very much M. Leegaard. We perfectly agree. I am glad he mentioned the great master Ch. Jackson.

L INFLUENCE DU CIMENT SUR LES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

B GUŽIĆ Z KRAJINA B MILOJEVIĆ V BAUK

V KONIĆ-CARNELUTTI et I BABIĆ

Zagreb Yougoslavie

*Clinique d'otorhinolaryngologie (Chef : Prof B Gužić) et Clinique de pédiatrie
(Chef : Prof T Oberhofer) de la Faculté de Médecine
de l'Université de Zagreb*

Dans une usine de ciment les auteurs ont observé les voies respiratoires supérieures des ouvriers, qui ont été fortement exposés à la poussière. Il y avait chez ces ouvriers des changements sur la muqueuse du nez mais il n'y avait pas d'infections des voies respiratoires. En même temps les auteurs ont procédé à l'examen des voies respiratoires des rats blancs en les exposant à l'influence du ciment.

La plupart des recherches et des travaux relatifs à l'influence de la poussière sur les voies respiratoires concernaient jusqu'à présent les changements du parenchyme pulmonaire tandis que les différents phénomènes provoqués par cette poussière sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures étaient considérés comme ayant une importance secondaire.

L'effet nocif de la poussière sur les voies respiratoires se manifeste de trois façons : mécanique, chimique et biologique.

L'effet mécanique est dû aux particules très fines de la poussière qui pénètrent à travers la couche protectrice superficielle provoquant des changements corrosifs dans la muqueuse par leurs substances alcaliques et acides.

L'effet biologique peut se manifester de deux manières : la poussière peut servir de véhicule aux bactéries et aux virus de même qu'aux propres protéines, et alimenter l'infection dans la muqueuse ou bien provoquer des réactions allergiques. La poussière contient des particules mécaniques qui absorbées par les protéines provoquent sur la muqueuse respiratoire — à côté des phénomènes généraux tels que l'augmentation de la température et la leucocytose — de nombreux changements de nature locale.

Le but de nos recherches sur la fonction de la muqueuse respiratoire — auxquelles nous procédons depuis bon nombre d'années — était d'examiner à côté de l'effet mécanique de la poussière l'influence de certains composés minéraux sur la muqueuse respiratoire. Dans nos recherches

Ce travail a été fait possible par l'appui financier du Fonds de la propagande de travail scientifique.

nous nous sommes servis de la poussière du ciment, celui-ci étant un composé du silicate du calcium de l'aluminato et du ferrite, la liaison la plus importante étant le silicate tricalcique. Contenant de l'oxyde de calcium, le ciment est une base puissante qui provoque l'irritation et la lésion chimique de la muqueuse.

Déjà, vers la fin du siècle dernier les premiers chercheurs ont pu constater de graves changements sur la muqueuse du nez chez les ouvriers. C'est ainsi que Hajek a décrit les perforations de la cloison nasale et l'existence de nombreuses concrétions dans le nez dont un rhinolite qui pesait environ six grammes et remplissait toute la cavité nasale droite. Sur six cents ouvriers des usines de ciment en Bavière du Sud Koelsch en 1911 n'a constaté des changements dans le nez que chez 30,5% d'entre eux. Potopov qui a examiné le plus grand nombre d'ouvriers, exactement 1116 n'a pu trouver des lésions graves de la muqueuse. Il n'a constaté qu'une couche de ciment d'épaisseur différente surtout dans la partie antérieure du septum et sur les parois antérieures de la cavité nasale inférieure et moyenne.

Après la dernière guerre O. Meurman a publié une monographie qui traite des effets de la poussière de ciment sur les voies respiratoires supérieures. Il a examiné 198 ouvriers et, pour ses expériences, il s'est servi au si de vingt rats. Chez 37,6% d'ouvriers examinés il a constaté des changements sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures, pourcentage qui correspond, à peu près, aux constatations de Potopov. Entre les années 1937 et 1942 0,2% de ces ouvriers venaient se faire examiner parce qu'ils avaient des troubles dans le nez. Pour l'examen des voies respiratoires supérieures ils se présentaient dans 2,1% à 10,1% de cas. Quant aux rats, Meurman a pu constater les plus grands changements chez ceux qui ont été le plus longtemps exposés à la poussière de ciment, c'est-à-dire durant trois mois et demi.

Nous avons pris pour objet de nos recherches les ouvriers de l'Usine de Ciment à Podused, près de Zagreb. Partant du point de vue que la poussière de ciment ne provoque de lésions définitives sur la muqueuse respiratoire que si elle est trop abondante ou si l'ouvrier est trop longtemps exposé à son influence nous n'avons pas examiné tous les ouvriers de cette grande usine nous nous sommes bornés à soumettre à un examen minutieux seulement les ouvriers qui travaillent dans l'atmosphère la plus malpropre c'est-à-dire dans le service d'emballage. La poussière y est si dense que la visibilité y est presque nulle. Les ouvriers s'aperçoivent à peine entre eux. Dans un échantillon d'un cm³ le nombre des particules fait de 6530 à 7760. Cette concentration dépassait donc presque dix fois le maximum de la quantité de poussière tolérée c'est-à-dire 600 à 800 particules par 1 cm. Pour contrôler les résultats de nos recherches, nous nous sommes soumis à l'examen les ouvriers d'un autre service de cette même usine où la concentration de la poussière ne dépassait pas le maximum toléré ou il était au contraire au-dessous de ce maximum.

L INFLUENCE DU CIMENT SUR LES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

B GUŠIĆ Z KRAJINA II MILOJEVIĆ V BAUK,
V KONIĆ-CARVELUTTI et I BABIĆ
Zagreb Yougoslavie

*Clinique d'otorhinolaryngologie (Chef Prof B Gušić) et Clinique de pédiatrie
(Chef Prof T Oberhofer) de la Faculté de Médecine
de l'Université de Zagreb*

Dans une usine de ciment les auteurs ont observé les voies respiratoires supérieures des ouvriers, qui ont été fortement exposés à la poussière. Il y avait chez ces ouvriers des changements sur la muqueuse du nez mais il n'y avait pas d'infections des voies respiratoires. En même temps les auteurs ont procédé à l'examen des voies respiratoires des rats blancs en les exposant à l'influence du ciment.

La plupart des recherches et des travaux relatifs à l'influence de la poussière sur les voies respiratoires concernaient jusqu'à présent les changements du parenchyme pulmonaire tandis que les différents phénomènes provoqués par cette poussière sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures étaient considérés comme ayant une importance secondaire.

L'effet nocif de la poussière sur les voies respiratoires se manifeste de trois façons : mécanique, chimique et biologique.

L'effet mécanique est dû aux particules très fines de la poussière qui pénètrent à travers la couche protectrice superficielle provoquant des changements corrosifs dans la muqueuse par leurs substances alcaliques et acides.

L'effet biologique peut se manifester de deux manières : la poussière peut servir de véhicule aux bactéries et aux virus, de même qu'aux propres protéines, et alimenter l'infection dans la muqueuse ou bien provoquer des réactions allergiques. La poussière contient des particules mécaniques qui absorbées par les protéines provoquent sur la muqueuse respiratoire — à côté des phénomènes généraux tels que l'augmentation de la température et la leucocytose — de nombreux changements de nature locale.

Le but de nos recherches sur la fonction de la muqueuse respiratoire — auxquelles nous procédons depuis bon nombre d'années — était d'examiner à côté de l'effet mécanique de la poussière l'influence de certains composés minéraux sur la muqueuse respiratoire. Dans nos recherches

Ce travail a été fait possible par le rapport financier du Fonds pour la propagation de travail scientifique.



Fig. 1 Schéma de la prothèse de l'oreille moyenne m, membrane ; cadre k, columelle

hermétiquement, la cavité sous la membrane. La troisième partie principale la columelle, est une baguette de polyéthylène qui est d'un côté fixée au centre de la membrane et de l'autre côté elle est mise en contact avec le fond de la niche de la fenêtre ovale ou avec les restes de l'étrier. La propre position de la fin interne de la columelle est assurée soit par le cadre qui couvre la région du hypotympanum et qui est perforé au lieu de la fenêtre ovale soit par un support spécial qui ne permet pas la déviation de la columelle. Le problème n'est pas dans le principe qui est connu du temps de P. Himmann, mais dans la solution de nombreuses questions techniques et biologiques.

C'est l'usage des modernes élastomères de silicone qui nous ont rendu possible d'élaborer la technique de l'empreinte de l'oreille moyenne. Selon ces empreintes on prépare un moule de plâtre qui reproduit parfaitement tout le détail de la cavité. Dans ce moule on construit dans un laboratoire spécial la prothèse (Fig. 2). La qualité la plus importante du caoutchouc de silicone est qu'il ne provoque aucune irritation dans les tissus et le malade le supporte très bien sans sentir la présence de la prothèse dans l'oreille.

La manière la plus utile de faire l'analyse d'un système de transmission acoustique est de tracer son modèle électrique à l'aide de l'analogie électroacoustique. Dans cette analogie la résistance de friction est remplacée par la résistance électrique (en Ohms) et la réactance de masse est substituée par l'inductance d'un solénoïde. Quant à la dureté rigidité (stiffness) on la transforme en sa valeur inverse la compliance la souplesse. La compliance peut être exprimée dans les analogies électroacoustiques comme la capacitance d'un condensateur. Selon ce schéma on peut ou bien construire un circuit électrique et étudier sa fonction ou bien déterminer les calculant les quantités désirées. Nous avons essayé de faire l'analyse de l'impédance des prothèses en cherchant la réponse aux questions suivantes : 1. Quelle est la proportion transformatrice la plus efficace.

2. Quel rôle joue le volume de la cavité ? 3. Quel rôle joue le renforcement du centre de la membrane ? 4. Quelle est l'importance pratique des moindres différences, fixations ou perforations.

Nos considérations sont basées sur le modèle de l'oreille moyenne pro-

L'IMPÉDANCE ACOUSTIQUE DES PROTHÈSES DE L'OREILLE MOYENNE

K. SEDLÁČEK

Prague Tchécoslovaquie

On emploie des prothèses de l'oreille moyenne pour améliorer l'audition des malades après un évidement radical en les insérant dans la cavité de l'oreille. Elles sont faites en élastomères de silicone selon l'empreinte de l'oreille moyenne et se composent d'un cadre d'une membrane et d'une columelle. L'auteur propose un modèle électrique de cette prothèse et à base de son analyse fait les conclusions suivantes.

1 Lorsque les fenêtres sont mobiles il n'est pas nécessaire d'augmenter la relation transformatrice du système mais dans des cas de rigidité augmentée de la fenêtre ovale on peut considérablement améliorer l'audition en élargissant la surface de la membrane.

2 La rigidité du système de transmission est beaucoup plus déterminée par le volume de la cavité que par l'élasticité de la membrane la rigidité de celle-ci étant négligeable.

3 Une cavité trop petite peut être la cause d'une résonance dans les tons aigus, mais on peut la supprimer en élargissant le volume de la cavité.

4 Le renforcement du centre de la membrane analogique avec le manubrium du malleus peut apporter une amélioration de 6 dB au plus.

5 L'influence de petites fissures ou perforations jusqu'à la surface de 2 mm² est négligeable.

Pour améliorer l'audition des malades après un évidement radical nous employons les prothèses de l'oreille moyenne, décrites en détail en 1966 en insérant ces prothèses dans les cavités de trépanation ou dans le cavum tympani. Les prothèses remplacent tout l'appareil de transmission et travaillent suivant le même principe de la concentration de la pression acoustique que l'oreille moyenne. C'est pourquoi nous pouvons en changeant les facteurs principaux de l'impédance de ces prothèses, évaluer l'importance de ces facteurs non seulement pour la construction des prothèses mais aussi pour la fonction de l'oreille moyenne et pour les tympanoplastiques.

La prothèse laquelle nous appelons l'oreille moyenne artificielle se compose d'une membrane d'un cadre et d'une columelle (Fig. 1). La membrane est faite de la matière plastique son centre est renforcé et les bords mous et mobiles. Les bords de la membrane sont fixés au cadre qui porte la prothèse et qui doit toucher parfaitement les parois de la cavité ou du conduit auditif afin de renfermer complètement presque

Le schéma de l'oreille moyenne artificielle (Fig. 4) est un peu plus simple à cause de l'unique columelle remplaçant la chaîne des osselets. Le schéma reproduit la complaisance de la cavité (cav) la masse du système vibratoire (memb. col) avec friction (non seulement la friction interne du matériel mais aussi la friction entre le cadre et la columelle) et puis le transformateur acoustique et l'impédance de la cochlée à son secondaire. On y trace aussi deux circuits causant la perte de l'énergie dont le premier décrit la mobilité des parties périphériques de la membrane de même comme à l'oreille moyenne le deuxième représente les fentes ou fissures qui causent le shunt, court-circuit acoustique (dehisc). Quant aux réponses aux questions posées ci-dessus.

La transformation acoustique est donnée par la proportion des surfaces de la membrane et de la fenêtre ovale. En cas de l'oreille moyenne l'impédance de labyrinthe relativement grande elle-même devient grâce à la transformation acoustique plus petite que l'impédance de tout l'appareil de transmission. Il ne serait pas alors utile d'agrandir encore plus la proportion transformatrice. En cas des prothèses la même idée doit être suivie si la mobilité de la fenêtre est normale. Mais si l'impédance de la fenêtre est augmentée il peut être utile d'agrandir la relation transformatrice pour surmonter cette impédance. On peut voir un exemple sur l'audiogramme (Fig. 5). Il s'agit ici de l'état après la fenestration où le gain auditif est parut à cause de la réankylose partielle. Avec une prothèse dont la membrane était agrandie jusqu'à la proportion transformatrice 1 : 53 la malade pouvait entendre beaucoup mieux.

Le volume de la cavité a été montré être important. Les prothèses de la première suite avaient un volume tout petit, 100 mm environ. Le résultat était bon, quelquefois merveilleux, mais le gain était limité souvent aux tons aigus au-dessus de 1000 Hz. Nous avons calculé la résonance du système en prenant en compte la complaisance de la cavité et celle de la fenêtre ou le (après la transformation) et la masse du système. La résonance est revenue à 2000 Hz environ ce que répondait aux audiogrammes trouvés le plus souvent chez les malades. En garnissant la prothèse d'un support de la columelle ce qui nous a rendu possible de faire la cavité plus grande nous avons réussi d'améliorer de même des tons bas (Fig. 6). Il faut prendre connaissance du fait que la dureté du système tympanique est beaucoup plus déterminée par un petit volume de la cavité que par l'élasticité des structures conjonctives et musculaires. En cas des prothèses l'élasticité du matériel est négligeable en comparaison avec la dureté de la petite cavité.

Le rôle d'un centre renforcé de la prothèse (analogique au rôle du manubrium) peut être évalué par une considération de deux éventualités extrêmes. Le plus efficace est le système où une membrane rigide suspendue aux bords très souples vibre avec la même amplitude sur la surface toute entière. Au contraire en cas d'une membrane flexible traduisant les vibrations seulement par un point au centre de la membrane la pression acoustique



FIG. 2 Empreinte moule de plâtre et prothèse faite

posé par Lawrence Onchi Möller Zwislocki La figure 3 montre la conception de Zwislocki (modifiée) sur le schéma en bloc et en détail Le premier complexe représente la cavité tympanique c'est à-dire l'élasticité d'un condensateur le circuit parallèle représente les cavités ajoutées de l'antrum et des cellules mastoïdales jointes par une résistance des espaces étroits de l'atticus Le deuxième bloc décrit l'impédance des osselets et de la partie centrale du tympan vibrant en même phase et amplitude avec le marteau Le transformateur acoustique avec la proportion des surfaces 22:1 traduit l'énergie des vibrations à l'impédance de la cochlée Nous y trouvons encore deux membres qui signifient la perte de l'énergie ce sont premièrement l'action des parties périphériques du tympan à cause de la souplesse de la membrane deuxièmement les pertes dans l'articulation incudostapédiale qui est un peu vacillante

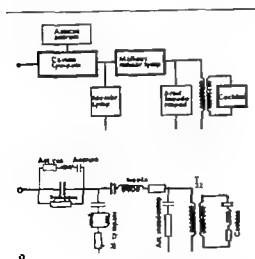


FIG. 3

FIG. 3 Modèle électrique de l'oreille moyenne

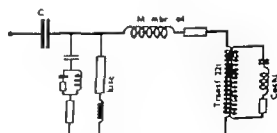


FIG. 4

FIG. 4 Modèle électrique de la prothèse

Le schéma de l'oreille moyenne artificielle (Fig 4) est un peu plus simple à cause de l'unique columelle remplaçant la chaîne des osselets. Le schéma reproduit la compliance de la cavité (cav) la masse du système vibratoire (membre col) avec friction (non seulement la friction interne du matériel mais aussi la friction entre le cadre et la columelle) et puis le transformateur acoustique et l'impédance de la cochlée à son secondaire. Nous y traçons aussi deux circuits causant la perte de l'énergie dont le premier décrit la mobilité des parties périphériques de la membrane de même comme à l'oreille moyenne le deuxième représente les fentes ou fissures qui causent le shunt court-circuit acoustique (dehisc) Quant aux réponses aux questions posées ci-dessus

La transformation acoustique est donnée par la proportion des surfaces de la membrane et de la fenêtre ovale. En cas de l'oreille moyenne l'impédance de labyrinthe relativement grande elle-même devient grâce à la transformation acoustique plus petite que l'impédance de tout l'appareil de transmission. Il ne serait pas alors utile d'agrandir encore plus la proportion transformatrice. En cas des prothèses la même idée doit être suivie si la mobilité de la fenêtre est normale. Mais si l'impédance de la fenêtre est augmentée il peut être utile d'agrandir la relation transformatrice pour surmonter cette impédance. On peut voir un exemple sur l'audiogramme (Fig 5) Il s'agit ici de l'état après la fenestration, où le gain auditif disparut à cause de la réankylose partielle. Avec une prothèse dont la membrane était agrandie jusqu'à la proportion transformatrice 1/35 la malade poux il entendre beaucoup mieux.

Le volume de la cavité s'est montré être important. Les prothèses de la première suite avaient un volume tout petit, 100 mm environ. Le résultat était bon quelquefois merveilleux, mais le gain était limité souvent aux tonalités, au-dessus de 1000 Hz. Nous avons calculé la résonance du système en prenant en compte la compliance de la cavité et celle de la fenêtre ovale (après la fenestration) et la masse du système. La résonance est revenue à 2000 Hz environ ce que répondait aux audiogrammes trouvés le plus souvent chez les malades. En garnissant la prothèse d'un support de la columelle ce qui nous a rendu possible de faire la cavité plus grande nous avons réussi d'améliorer de même des tons bas (Fig 6). Il faut prendre connaissance du fait que la dureté du système tympanique est beaucoup plus déterminée par un petit volume de la cavité que par l'étendue des structures conjonctives et musculaires. En cas des prothèses la dureté du matériel est négligeable en comparaison avec la dureté de la cavité elle-même.

Le rôle du cadre renforcé de la prothèse (analogique au rôle du manubrium) peut être évalué par une considération de deux éventualités extrêmes. Le plus efficace est le système où une membrane rigide suspendue aux bords très souples vibre avec la même amplitude sur la surface toute entière. Au contraire en cas d'une membrane flexible traduisant les vibrations seulement par un point au centre de la membrane la pression acoustique

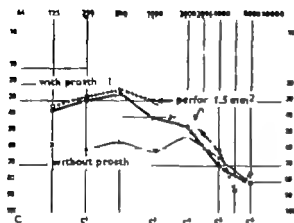


FIG 5

FIG 5 Gain auditif avec une prothèse appliquée à la fenêtre partiellement obturée après la fenestration (Relation transformatrice était agrandie) L'influence d'une petite perforation est négligeable

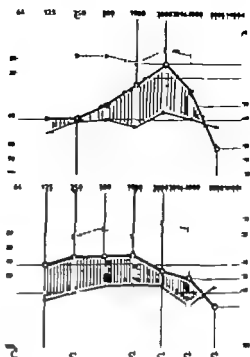


FIG 6

FIG 6 Gain auditif avec une prothèse avec cavité petite (en haut) et agrandie (en bas)

que agissant sur la surface divise son effet entre le cadre et le centre alors ce n'est qu'une moitié de la pression qui réalise la transformation du son. C'est-à-dire que le renforcement du centre de la membrane peut gagner tout au plus 6 décibels.

Enfin il nous faut considérer le rôle des fentes, des fissures et des petites perforations de la membrane. Dans le schéma elles agissent comme un court-circuit consistant de la résistance (la friction d'air dans la perforation) et de l'inductance de la masse de cet air qui est évidemment très petite. Ces fentes causent les pertes dans les tons graves. Nous pouvons calculer que la perforation jusqu'à la dimension de 2 mm² n'influence pas le gain auditif dans la région mesurée ce que nous ont confirmé les perforations artificielles faites dans la membrane (Fig 5).

Les circonstances mentionnées théoriquement ci-dessus ainsi que les expériences pratiques nous ont confirmé qu'en plusieurs cas après l'évidement radical la solution prothétique est possible et peut donner des résultats valables et durables.

SUMMARY

The middle ear prosthesis, made of silicone rubber according to a casting of the middle ear and consisting of a frame, a membrane and a columella are

inserted in the cavity after a radical operation to improve the hearing of patients. An electrical model of the prostheses was traced on the basis of the known electroacoustical analogy and the following conclusions of its analysis have been made:

1. If the window is mobile it is not useful to increase the transformation ratio of the system but in cases of increased stiffness of the oval window a considerable improvement of hearing can be achieved by enlarging the surface of the membrane.

2. The stiffness of the system is determined much more by the volume of the cavity than by the elasticity of the membrane the stiffness of which is negligible.

3. A too small cavity can cause sharp resonance at high tones which can be suppressed by enlarging the cavity's volume.

4. The reinforcement of the centre of the membrane analogous to the manubrium of the malleus may bring an improvement of at most 6 dB.

5. The influence of little slit or perforation up to the surface of 2 mm is negligible.

ZUSAMMENFASSUNG

Um das Hören der Patienten nach einer radikalen Operation zu verbessern, wurden sie mit einer Mittelohrprothese aus Silikonkautschuk, die nach einem Abguss des Mittelohres bearbeitet wird, versehen. Sie besteht aus einem Rahmen, einer Membran und einer Kavität. Ein elektrisches Modell dieser Prothese wurde vom Verfasser auf Grund der bekannten elektroakustischen Analogie hergestellt. Der Verfasser hat nach der Analyse des Modells folgende Konklusionen gemacht:

1. Sind die Fenster beweglich, so ist es unnötig, das Transformationsverhältnis des Systems zu erhöhen, aber im Falle einer vergrößerten Steifheit des ovalen Fensters kann man mit einer Erweiterung der Membranfläche einen wesentlichen Verbesserung des Hörens erreichen.

2. Die Steifheit des Transmissionsystems ist mehr durch das Volumen der Kavität als durch die Elastizität der Membran, deren Steifheit vernachlässigbar ist, verursacht.

3. Eine kleine Kavität kann eine scharfe Resonanz im Bereiche der hohen Töne verursachen, diese kann aber durch die Vergrößerung des Höhlenvolumens beseitigt werden.

4. Die Verstärkung des mittleren Teiles der Membran, dessen Funktion analog mit der des Manubrium ist, kann eine Verbesserung um höchstens 6 dB bringen.

5. Eine kleine Perforation bis zur Grösse von 2 mm ist vernachlässigbar.

BIBLIOGRAPHIE

- DAVIS, L. 1942. Über die Schwingungen der Schnecke (Tiere und beim Präparat und Ohrenmodell). *Z. f. Z.*, 172.
 MOLL, A. V. 1961. An electrical model of the middle ear. *J. Acoust. Soc. Amer.* 35 168.
 — 1963. Transmission of the middle ear. *J. Acoust. Soc. Amer.* 35 1828.

- 1965 An experimental study of the acoustic impedance of the middle ear and its transmission properties *Acta Ot Laryng (Stockh)* 60 129
- PORTMANN A G 1931 *Ann Otol* 40 717
- 1943 *Ann Otol* 37 628
- SEDLÁČEK, K., 1963 L'oreille moyenne artificielle *Re Laryng (Bord.)* 7 583
- ZWISLOCKI, J 1962 Analysis of the middle ear function Part I Input Impedance *J Acoust Soc Ame* 39 1614

Karlovo nám 18 Praha Tchécoslovaquie

DISCUSSION

M Portmann J'ai été très intéressé par cette sorte de prothèse que j'ai vu fonctionner parfaitement à Prague dans le Service du Prof Sedláček Mais cette prothèse est-elle bien tolérée dans les cavités radicales?

A Sedláček à Mr Portmann Dans les cas où la cavité de trépanation est sèche les prothèses sont très bien supportées par les malades et il suffit de nettoyer et de réinsérer la prothèse après quelques mois. En cas des restes de la muqueuse qui produisent une petite quantité de mucus, il est nécessaire de contrôler les malades plus souvent après 2-3 semaines. Mais nous avons vu des cas où la prothèse contribuait au traitement des restes de l'inflammation parce qu'elle enferme la cavité tympanique ce que met la muqueuse dans des conditions plus proches de l'état normal.

VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE DANS LES
CELLULES CILÉES DE L'ORGANE DE CORTI APRÈS
EXPOSITION À DES SONS DE FRÉQUENCE
BASSE OU ÉLEVÉE

I. MOUNIER KCHY et J. P. HAGENAUER
Lyon France

La localisation de l'acétyl cholinestérase dans l'organe de Corti du cobaye étudiée suivant la méthode de Koelle et Friedenwald, paraît différente dans les tours supérieurs et inférieurs de la cochlée. La distribution de l'enzyme croît progressivement en l'épissé du sommet vers la base. Dans les tours de spire supérieurs, l'A.C.E. se présente sous forme d'une bande continue régulière au niveau des cellules ciliées internes. Dans les tours de spire inférieurs il s'ajoute à la précédente une triple bande correspondant à l'emplacement des cellules ciliées externes. Après exposition à des sons de fréquence basse (300) pendant 2-4-10 heures (intensité 100 dB) l'activité A.C.E. diminue progressivement dans les tours de spire supérieurs. L'exposition à des sons de fréquence élevée (2000) dans les mêmes conditions, entraîne une diminution de l'activité A.C.E. aussi bien dans les synapses des cellules ciliées internes que des cellules ciliées externes de l'organe de Corti.

L'idée de l'intervention d'un médiateur chimique pendant la stimulation sonore n'est pas récente. Davis & Derbyshire (1932) avaient déjà soulevé cette hypothèse. En 1940 Martin, observe que la stimulation sonore produit l'apparition dans la périlymphe d'une substance acétyl-choline similaire et inhibée par l'atropine.

À la suite de nombreux travaux, Millson (1950) arrive à la conclusion que :

1) il est très difficile d'affirmer avec certitude l'existence d'une substance acétyl-choline similaire dans l'oreille interne.

2) par contre on peut affirmer avec certitude l'existence dans l'endolymphe d'une substance capable d'inhiber l'acétylcholine.

C'est à la même époque que Koelle & Friedenwald (1949) décrivent une réaction histo-enzymologique utilisant l'iodure d'acétyl-thiocholine qui lui-même l'acétylcholinestérase permet d'obtenir un précipité brun caractéristique. Des variantes de ce procédé ont été décrites depuis, par Gerebtzoff en particulier.

Grâce à ce procédé Churchill, Schuknecht & Doran (1956) mettent en

- 1965 : An experimental study of the acoustic impedance of the middle ear and its transmission properties *Acta Otolaryng* (Stockh) 60 179
- PORTMANN A G 1931 *Ann Otol* 40 17
- 1943 : *Ann Otol* 52 628
- SEDLÁČEK, K. 1965 : L'oreille moyenne artificielle *Rev Laryng* (Bord) 7 385
- ZWIŁŁOCKI, J. 1982 : Analysis of the middle ear function Part I Input Impedance *J Acoust Soc Am* 73 1614

Karl Sedláček 18 Prague 2 Tchécoslovaquie

DISCUSSION

M Portmann : J'ai été très intéressé par cette sorte de prothèse que j'ai vu fonctionner parfaitement à Prague dans le Service du Prof Sedláček. Mais cette prothèse est-elle bien tolérée dans les cavités radicales ?

A Sedláček : À Mr Portmann : Dans les cas où la cavité de trépanation est sèche, les prothèses sont très bien supportées par les malades et il suffit de nettoyer et de réinsérer la prothèse après quelques mois. En cas des restes de la muqueuse qui produisent une petite quantité de mucus, il est nécessaire de contrôler les malades plus souvent, après 2-3 semaines. Mais nous avons vu des cas où la prothèse contribuait au traitement des restes de l'inflammation parce qu'elle enferme la cavité tympanique ce qui met la muqueuse dans des conditions plus proches de l'état normal.

Le protocole expérimental utilisé a été le suivant 14 cobayes de 30 à 40 jours ont été utilisés

- 4 comme animaux témoins, 10 pour exposition au bruit
- 5 animaux ont été exposés à des sons de fréquence grave (300 cycles/sec)
- 5 animaux ont été exposés à des sons aigus (2000 cycles/sec)

L'intensité sonore dans la cage de l'animal mesurée au sonomètre était de 0,5 décibels. La durée de l'exposition au son a été pour chaque fréquence de

- 2 heures pour 2 animaux
- 4 heures pour 2 autres animaux
- 10 heures enfin pour un animal de chaque série

Immédiatement après l'arrêt de l'exposition au bruit, l'animal est sacrifié par décapitation sous anesthésie générale. Les cochlées sont prélevées et fixées pendant 1 heure ou 2/3 d'heure au formol à 10%. Nous avons en effet constaté sur d'autres animaux témoins, qu'une fixation prolongée au formol entraîne une diminution voire une disparition de l'activité enzymatique.

La fixation est pratiquée après dissection de l'hélicotréma auquel on conserve adhérent la totalité du canal cochléaire. La réaction histo-enzymologique est pratiquée suivant la technique habituelle l'incubation dans la solution contenant l'acétyl-thiocholine étant pratiquée à 37° pendant 1 heure. Après immersion dans le sulfure d'ammonium et lavage une courte fixation au formol est à nouveau pratiquée puis la dissection des fragments d'organe de Corti est entreprise sous un microscope stéréoscopique. Les fragments sont séchés sur lames puis montés au Baume du Canada.

RÉSULTATS PERSONNELS

Nous avons pu constater

- 1° sur les cochléogrammes des animaux témoins
- a) l'activité acétylcholinestérasique paraît plus importante dans les tours de spire inférieures de la cochlée

1° elle existe aussi bien et même nous semble-t-il davantage, autour des cellules ciliées externes que des cellules ciliées internes de l'organe de Corti, du moins lorsqu'on examine les deux tours de spire inférieurs. Par contre dans les tours de spire supérieurs du cobaye l'activité enzymatique se trouve dans son ensemble et d'autre part, elle est essentiellement localisée à la rangée des cellules ciliées latérales. Le précipité de sulfure de cuivre peut soit se localiser électivement à l'emplacement même des synapses, soit déborder plus généralement des rangées continues correspondantes à la disposition hélicoïdale des 4 rangées de cellules sensorielles. On retrouve d'ailleurs, une réaction de Hoechst et Friedenwald positive suivant la disposition radiale de la terminaison des fibres efférentes cochléaires.

évidence de manière démonstrative l'existence d'acétylcholinestérase dans les synapses des cellules ciliées de l'organe de Corti. Les mêmes auteurs en 1959 constataient que après section du faisceau efférent olivo-cochléaire étudié par Portmann (1952), Rasmussen (1942) et Fernández (1951) on observe une diminution progressive de l'activité cholinestérasiqne dans l'organe de Corti. Ceci tend à prouver que cette activité se situe au niveau des terminaisons des fibres efférentes cochléaires. Cette conclusion est contestée par Vinnikov & Titova (1964) qui considèrent que de cette expérimentation il faut se contenter de conclure à un rôle d'induction du faisceau olivo-cochléaire sur la production des mécanismes cholinergiques. Mais les travaux de Hilding & Wersäll (1962) en microscopie électronique viennent corroborer l'hypothèse de Schuknecht (1950) en montrant que l'activité acétylcholinestérasiqne se situe dans les terminaisons granuleuses qui paraissent être du ressort des fibres efférentes cochléaires. C'est l'utilisation de cette technique de mise en évidence de l'acétylcholine qui a permis à Rossi & Cortesina (1962) de montrer l'origine à la fois directe et croisée du faisceau olivo-cochléaire.

Où se situe exactement l'acétylcholinestérase dans la fibre nerveuse? De nombreux auteurs Burgen, Chipman, Koelle et Fukuda ont montré la présence d'une acétylcholinestérase à la fois intrinsèque et extrinsèque dans les cellules nerveuses différenciées par leur accessibilité aux inhibiteurs. L'acétylcholinestérase externe ou fonctionnelle paraît associée aux synapses, c'est elle qui hydrolyse l'acétylcholine libérée pendant la transmission synaptique. L'acétylcholinestérase interne est l'acétylcholinestérase de réserve, synthétisée dans le protoplasme du nerf et secondairement transportée vers la synapse. Il semble que ce soit dans les granulations de Nissl que soit réalisée la synthèse de l'acétylcholinestérase et à ce niveau en effet qu'elle réapparaît en premier après destruction par les inhibiteurs. (L'acétylcholine paraît au contraire synthétisée au voisinage ou dans l'organe de Golgi.)

Quoi qu'il en soit lors d'un passage de l'influx nerveux en l'occurrence lors de la stimulation sonore une quantité plus ou moins importante d'acétylcholinestérase est utilisée pour hydrolyser l'acétylcholine. Sa reproduction n'étant pas instantanée on est autorisé à penser que l'exposition de la cochlée à un stimulus sonore prolongé entraîne un épuisement progressif de l'acétylcholinestérase synaptique qui doit se traduire sur le plan histo-enzymologique par une réduction de la quantité de précipité de sulfure de cuivre lors de la réaction de Koelle et Friedenwald.

Vinnikov en 1958 a déjà expérimenté ces phénomènes avec examen de l'organe de Corti sur des préparations en deux dimensions. Les conclusions de cet auteur vont bien dans ce sens. Il constate que pour une exposition à des sons de fréquences différentes on peut noter un épuisement des réserves d'acétylcholinestérase plus grand dans les zones de l'organe de Corti correspondant à la fréquence du son utilisé.

C'est une expérimentation de ce type que nous avons voulu reprendre.

Le protocole expérimental utilisé a été le suivant : 14 cobayes de 30 à 45 jours ont été utilisés

- 4 comme animaux témoins, 10 pour exposition au bruit
- 5 animaux ont été exposés à des sons de fréquence grave (300 cycles/sec)
- 5 animaux ont été exposés à des sons aigus (2000 cycles/sec)

L'intensité sonore dans la cage de l'animal mesurée au sonomètre était de 90 décibels. La durée de l'exposition au son a été pour chaque fréquence de

- 2 heures pour 2 animaux
- 4 heures pour 2 autres animaux
- 10 heures enfin pour un animal de chaque série

Immédiatement après l'arrêt de l'exposition au bruit, l'animal est sacrifié par décapitation sous anesthésie générale. Les cochlées sont prélevées et fixées pendant 1 heure ou 1 d'heure au formol à 10%. Nous avons en effet constaté sur d'autres animaux témoins, qu'une fixation prolongée au formol entraîne une diminution voire une disparition de l'activité enzymatique.

La fixation est pratiquée après dissection de l'hélicotréma auquel on conserve adhérent la totalité du canal cochléaire. La réaction histo-enzymologique est pratiquée suivant la technique habituelle. L'incubation dans la solution contenant l'acétylthiocholine étant pratiquée à 37° pendant 1 heure. Après immersion dans le sulfure d'ammonium et lavage, une courte fixation au formol est à nouveau pratiquée puis la dissection des fragments d'organe de Corti est entreprise sous un microscope stéréoscopique. Les fragments sont séchés sur lames puis montés au Baume du Canada.

RÉSULTATS PERSONNELS

Nous avons pu constater

1) sur les cochléogrammes des animaux témoins

a) l'activité acétylcholinestérasiqne paraît plus importante dans les tours de spire inférieurs de la cochlée

b) elle existe aussi bien et même nous semble-t-il davantage autour des cellules ciliées externes que des cellules ciliées internes de l'organe de Corti, du moins lorsqu'on examine les deux tours de spire inférieurs. Par contre dans les tours de spire supérieurs du cobaye l'activité enzymatique est moindre dans son ensemble et d'autre part elle est essentiellement localisée à la rangée des cellules ciliées internes. Le précipité de sulfure de cuivre peut soit se localiser électivement à l'emplacement même des synapses, soit décrire plus grossièrement des rangées continues correspondant à la disposition hélicoïdale des 4 rangées de cellules sensorielles. On retrouve d'ailleurs, une réaction de Koelle et Friedenwald positive suivant la disposition radiale de la terminaison des fibres efférentes cochléaires.

évidence de manière démonstrative l'existence d'acétylcholinestérase dans les synapses des cellules ciliées de l'organe de Corti. Les mêmes auteurs en 1959 constatent que après section du faisceau efférent olivo-cochléaire étudié par Portmann (1952) Rasmussen (1942) et Fernández (1951) on observe une diminution progressive de l'activité cholinestérasique dans l'organe de Corti. Ceci tend à prouver que cette activité se situe au niveau des terminaisons des fibres efférentes cochléaires. Cette conclusion est contestée par Vinnikov & Titova (1964) qui considèrent que de cette expérimentation il faut se contenter de conclure à un rôle d'induction du faisceau olivo-cochléaire sur la production des mécanismes cholinergiques. Mais les travaux de Hilding & Wersall (1962) en microscopie électronique viennent corroborer l'hypothèse de Schuknecht (1950) en montrant que l'activité acétylcholinestérasique se situe dans les terminaisons granuleuses qui paraissent être du ressort des fibres efférentes cochléaires. C'est l'utilisation de cette technique de mise en évidence de l'acétylcholine qui a permis à Rossi & Cortesina (1962) de montrer l'origine à la fois directe et croisée du faisceau olivo-cochléaire.

Où se situe exactement l'acétylcholinestérase dans la fibre nerveuse? De nombreux auteurs, Burgen, Chipman, Koelle et Fukuda ont montré la présence d'une acétylcholinestérase à la fois intrinsèque et extrinsèque dans les cellules nerveuses différenciées par leur accessibilité aux inhibiteurs. L'acétylcholinestérase externe ou fonctionnelle paraît associée aux synapses, c'est elle qui hydrolyse l'acétylcholine libérée pendant la transmission synaptique. L'acétylcholinestérase interne est l'acétylcholinestérase de réserve synthétisée dans le protoplasme du nerf et secondairement transportée vers la synapse. Il semble que ce soit dans les granulations de Nissl que soit réalisée la synthèse de l'acétylcholinestérase, mais à ce niveau en effet, quelle réapparaît en premier après destruction par les inhibiteurs (L'acétylcholine paraît au contraire synthétisée au voisinage ou dans l'organe de Golgi).

Quoi qu'il en soit lors d'un passage de l'influx nerveux en l'occurrence lors de la stimulation sonore, une quantité plus ou moins importante d'acétylcholinestérase est utilisée pour hydrolyser l'acétylcholine. Sa reproduction n'étant pas instantanée, on est autorisé à penser que l'exposition de la cochlée à un stimulus sonore prolongé entraîne un épuisement progressif de l'acétylcholinestérase synaptique qui doit se traduire sur le plan histo-enzymologique par une réduction de la quantité de précipité de sulfure de cuivre lors de la réaction de Koelle et Friedenwald.

Vinnikov en 1958 a déjà expérimenté ces phénomènes avec examen de l'organe de Corti sur des préparations en deux dimensions. Les conclusions de cet auteur vont bien dans ce sens: il constate que pour une exposition à des sons de fréquences différentes, on peut noter un épuisement des réserves d'acétylcholinestérase plus grand dans les zones de l'organe de Corti correspondant à la fréquence du son utilisé.

C'est une expérimentation de ce type que nous avons voulu reprendre.

Le protocole expérimental utilisé a été le suivant 14 cobayes de 30 à 45 jours ont été utilisés

- 4 comme animaux témoins, 10 pour exposition au bruit
- 4 animaux ont été exposés à des sons de fréquence grave (300 cycles/sec)
- animaux ont été exposés à des sons aigus (2000 cycles/sec)

L'intensité sonore dans la cage de l'animal mesurée au sonomètre était de 90 décibels. La durée de l'exposition au son a été pour chaque fréquence de

- 2 heures pour 2 animaux
- 4 heures pour 2 autres animaux
- 10 heures enfin pour un animal de chaque série

Immédiatement après l'arrêt de l'exposition au bruit, l'animal est sacrifié par décapitation sous anesthésie générale. Les cochlées sont prélevées et fixées pendant 1/2 heure ou 1 heure au formol à 10%. Nous avons en effet constaté sur d'autres animaux l'inconvénient, qu'une fixation prolongée au formol entraîne une diminution voire une disparition de l'activité enzymatique.

La fixation est pratiquée après dissection de l'hélicotréma auquel on conserve adhérent la totalité du canal cochléaire. La réaction histo-enzymologique est pratiquée suivant la technique habituelle, l'incubation dans la solution contenant l'acétylthiocholine étant pratiquée à 37° pendant 1 heure. Après immersion dans le sulfure d'ammonium et lavage, une courte fixation au formol est à nouveau pratiquée puis la dissection des fragments d'organe de Corti est entreprise sous un microscope stéréoscopique. Les fragments sont séchés sur lames puis montés au Baume du Canada.

RÉSULTATS PERSONNELS

Nous venons constater

1) Sur les cochléogrammes des animaux témoins

a) l'activité acétylcholinestérasique paraît plus importante dans les tours d'apire inférieurs de la cochlée

b) elle est le aussi bien, et même nous semble-t-il davantage, autour des cellules ciliées externes que dans les cellules ciliées internes de l'organe de Corti du moins lorsqu'on examine les deux tours de spire inférieurs. Par contre dans les tours de spire supérieurs du cobaye l'activité enzymatique est moindre dans son ensemble et d'autre part, elle est essentiellement localisée à la rangée des cellules ciliées internes. La précipité de sulfure de cuivre peut soit se localiser électivement à l'emplacement même des synapses, soit s'étendre plus grossièrement des rangées continues correspondant à la disposition hélicoïdale des 4 rangées de cellules sensorielles. On retrouve d'ailleurs, une réaction de Hoefer et Friedenwald positive suivant la disposition radiale de la terminaison des fibres afférentes cochléaires.

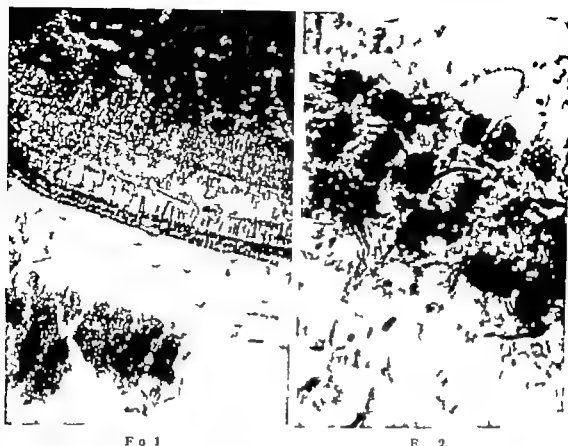


FIG. 1 Faible grossissement Fragment d'un tour de spirale basale d'une cochlée d'un cobaye non exposé au bruit et traité suivant la réaction de Hoechst-Friedenwald : très forte activité cholinérgique en particulier au niveau des synapses des cellules ciliées internes

FIG. 2 Détail de la préparation de la figure 1 fort grossissement (immersio) les terminaisons synaptiques correspondent à l'emplacement des différentes cellules ciliées internes

2) sur les cochléogrammes des animaux exposés au bruit

a) l'exposition à des sons de fréquence basse ne nous a pas donné des résultats extrêmement concluants. Il nous semble cependant qu'une exposition prolongée pendant 4 et surtout 10 heures entraînait un amoindrissement de l'activité enzymatique dans la rangée des cellules ciliées internes des 2 tours de spirale supérieurs.

b) on peut être plus affirmatif pour les résultats de l'exposition à des sons de fréquence aiguë (2000 cycles/sec). La diminution d'activité enzymatique, constatée au cours d'études faites dans des conditions rigoureusement identiques peut être notée dès la 2^e heure autour des cellules ciliées externes mais surtout internes des deux tours de spirale inférieurs de la cochlée du cobaye.

Après 4 heures d'exposition au bruit la différence par rapport à la réaction histo-enzymologique obtenue chez un animal sacrifié dans un état de repos auditif est encore plus nette.

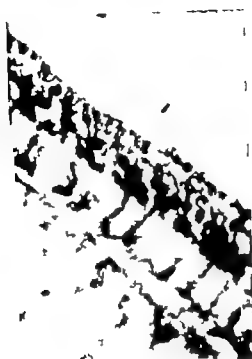


FIG. 2. Fragment du 3^e tour d'apire (situé entre l'apex et la base) d'une cochlée examinée après exposition pendant 4 heures à un son de fréquence 2000 et d'intensité 100 dB diminution nette de l'act. cholinestérasique.

Après 10 heures d'exposition on a l'impression d'un épuisement des réserves enzymatiques.

De nombreux facteurs, causes éventuelles d'erreurs interviennent dans cette expérimentation et toutes choses égales par ailleurs, le petit nombre d'expérimentations que nous avons pratiquées, ne nous permet pas encore de tirer des conclusions définitives. Cependant, il nous semble déjà actuellement que l'on peut affirmer que dans les tours d'apire inférieurs de la cochlée du cobaye la quantité de cholinestérase diminue après une exposition à des sons de fréquence aiguë à condition que cette exposition soit suffisamment intense et prolongée.

Une expérimentation sur des bases différentes serait également utile pour vérifier ces affirmations nous pensons l'entreprendre grâce à des études histo-enzymologiques réalisées non plus sur des cochléogrammes mais sur des coupes à congélation après décalcification.

SUMMARY

Localization of acetyl-cholinesterase in the organ of Corti of the guinea pig, studied with the Koelle and Friedenwald method, seems to be different in the upper turn and the lower turns of cochlea. The distribution of enzyme shows

a spiral gradient intensifying sharply toward the base A.C.E. is found in the form of a uniform continuous band in the upper turns, at the level of the inner hair cells in the lower turns, this band of enzyme is joined by an other continuous band of enzyme corresponding to the level of outer hair cells and outer spiral plexus. After exposure to low frequency sounds (300) during 2-4-10 hours (Intensity 100 dB) the A.C.E. activity is progressively lowering, specially in the upper turns of cochlea. Exposure to high frequency sounds (2000) causes a decrease of the gradient of A.C.E. activity both in the synapses of inner and outer spiral plexuses of the lower part of organ of Corti

ZUSAMMENFASSUNG

Die Lokalisation von Azetyl-cholinesterase im Organ von Corti beim Meer schwein scheint in den oberen und unteren Touren der Cochlea verschieden zu sein. Die Verteilung des Enzyms beschreibt eine spiralförmige Stufung die zum Grund hin progressiv ansteigt. Diese Azetyl-cholinesterase wird in Form eines durchgehenden gleichförmigen Streifens in den oberen Touren vorgefunden an der Stelle der internen Haarzellen. In den unteren Touren wird das Enzym von einer zweiten Verbindung vervollständigt an der Stelle der externen Haarzellen und des externen spiralen Plexus. Nachdem das Enzym Tönen von tiefen Frequenzen (300 N) während 2-4-10 Stunden ausgesetzt war mit einer Intensität von 100 dB, sank die Aktivität der A.C.E. progressiv ab vor allem in den oberen Touren der Cochlea. Der Einfluss von hohen Tönen (2000 N) hat einen Abfall der Stufung der A.C.E. zur Folge abwechselnd in den Synapsen und in dem internen und externen spiralen Plexus der unteren Partie des Organs von Corti.

BIBLIOGRAPHIE

- BORGHESEAN, E., 1958 : Sul significato d i fascio pirale Infragangli re Società Internazionale d Audiologia 4 Congrès, Padova, p 397
 — 1959 : On the Significance of the Intraganglionic spiral bundle *Acta Otolaryng* (Stockh.) 50 154
 CHURCHILL, J. A. SCHUMACHER, H. F. et DORAN, R. 1956 : Acetyl cholinesterase activity in the cochlea *Laryngoscope* 66 1
 D'VIA, H. et DEBASTIANI, A. J. 1935 : The action potential of the auditory nerve *Amer J Physiol* 113 476
 ENGSTRÖM, H. 1958 : On the distribution of the sensory epithelia of the inner ear *Acta Otolaryng* (Stockh.) 49 109
 ENGSTRÖM, H. et WENDELL, J. 1958 : Structure and innervation of the inner ear sensory epithelium *Int Rev Cytol* 7 535
 ENGSTRÖM, H. ADER, H. W. et HAWKINS, J. E., JR. 1955 : Cellular pattern, nerve structure, and fluid spaces of the organ of Corti *Contributions to Sensory Physiology* W. D. Neff (edit.) Academic Press, New York, London pp 1-61
 FERRAZZ, C., 1951 : The innervation of the cochlea (guinea pig) *Laryngoscope* 61 1152
 GACEK, R. R. 1961 : The afferent cochlear bundle in man *Acta Otolaryng* (Chil) 4 690
 GIMMELSON, L., 1950 : Experimental investigation into the problem of human transmission in the cochlea *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl. 22.

- 1944 Effect on microphonics of acetylcholine injected into the endolymphatic space. Preliminary report. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 51, 834.
- HEDGECOCK, D. et WEXLELL, J. 1962 Cholinesterase and its relation to the sensory cells in the inner ear. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 55, 205.
- ICHAITO, S. 1962 Efferent fibers to the sensory cells of Corti's organ. *Exp. Cell Res.* 27, 162.
- KOELLER, G. B. et FRIEDENWALD, J. S. 1949 A histochemical method for localizing cholinesterase activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70, 617.
- MARTINI, V. 1940 Liberazione di sostanza acetilcolino-simile nella periferia dell'orecchio interno del piccione durante la stimolazione sonora. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 15, 1102.
- PORTMANN, M. 1952 Les fibres nerveuses efférentes cochléaires. Thèse Borden 2.
- PORTMANN, M., PORTMANN, M., et PORTMANN, C. 1953 La double innervation de l'organe de Corti. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 43, 226.
- RACHGANS, G. L. 1942 A efferent cochlear bundle. *Anat. Rec.* 82, 441.
- RACHGANS, G. L., GACHEL, R. R., McCRAVE, E. H. et BAKER, C. C. 1960 Model of cochlear nucleus (cat) displaying its afferent and efferent connections. *Anat. Rec.* 136, 344.
- ROSEN, G. 1962 L'acetylcholinestérase cours du développement de l'oreille interne du cobaye. *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl. 170.
- 1964 L'intervalle efferent des récepteurs vestibulaires. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 55, 239.
- ROSEN, G. et COHEN, G. 1963 Les fibres nerveuses efférentes vestibulaires. C. R. 59^e Congrès Soc. f. O.R.L.; p. 223.
- ROSEN, G., COHEN, G., BROUSSEAU, S. et COHEN, G. 1964 Experimental studies on the local effect of acetylcholine, anticholinergic substances and cholinesterase inhibitors on vestibular function. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 58, 180.
- SCHREIBER, H. F., CARRASCO, J. A. et DOMAN, R. 1959 The localization of acetylcholinesterase in the cochlea. *Arch. Otolaryng* (Chic.) 69, 649.
- SILVER, C. et RACHGANS, G. 1963 Ultrastructural changes in the efferent cochlear nerve endings following transection of the olivocochlear bundle in the chinchilla. *Anat. Rec.* 145, 287.
- SILVER, C. A. et SILVER, D. P. 1961 Structure of the nerve endings on the external hair cells of the guinea pig cochlea as studied by serial section. *J. Ultrastruct. Res.* 5, 523.
- STORMSHAK, H. H. et GACHEL, R. R. 1963 Electromicroscopic study of the efferent and afferent innervation of the organ of Corti in the cat. *Ann. Otol.* 72, 690.
- TRUBNOV, Ya. et TITOVA, L. K. 1964 The organ of Corti. II Histophysiology and Histochemistry. Consultants Bureau, New York.

*Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et
d'Otologie et d'Orlologie Faculté
de Médecine Lyon, France*

STATISTICS IN OTOTOLOGY

A MORGON
Lyon France

Although the use of statistics in medicine is not new it would appear to be inadequate or too exclusive as yet. Following some work carried out at the Lyons Institute of Audiophonology under the direction of Professor P. Mounier-Kuhn we should like to consider this problem for a few moments. We have purposely juxtaposed three entirely dissimilar enquiries. Three surveys in otology will serve as examples for our demonstration. The first is a study of presbycusis using 600 patients of more than 60 years of age. The second is devoted to the effects of professional traumatism of the ear on patients suffering from an infection of the middle ear: the analysis is based on 550 cases including cases of professional deafness which served as control groups. The third survey is concerned with audiometric observation of medically treated perceptive deafness: the number of cases is doubled to 96 if each ear is considered separately.

We have constantly called upon a qualified statistician. The method used is simple. After computation of the average \bar{x} we have worked out the variance σ^2 or s^2 and the standard deviation σ which is the square root of the variance. The standard deviation shows the spread of subjects around the average. It makes this method more accurate and fixes the limits of homogeneity of the categories.

The tests of significance are for deviations or differences. Student's *T* test compares the averages. Snedecor's *F* test compares the variances. We have also used test χ^2 showing the significance of percentage differences.

This methodical account looks like a mathematical statement but the formula cannot be applied in this way. The method and the means of application have to be chosen. When beginning a survey one must set out with the intention of using statistics. The doctor and statistician start collaborating the moment this or that survey is decided upon. The problem is very soon evident. Should one consider the patient as a whole, the ear as a separate unit, or take an even smaller unit, the frequency?

There should always be a control experiment. Sometimes the theme has its own inherent controls. Thus, in the enquiry on presbycusis the comparison with normal adults is implicit but interest is concentrated above all on the various age groups among them, the difference being shown in 5-year periods. We have sometimes infringed this principle. Our mistake can be seen in the third enquiry. Is it possible to present a survey even with an analysis by statistical calculation without having a control group with cases treated with a placebo or not treated at all?

We shall glance rapidly at the figures that these three enquiries offer. Statistical calculation gives us no golden number. We shall see with what a clinical and critical eye we need to examine each purely numerical result.

Survey No 1 Presbycusis

An enquiry on presbycusis has been carried out for 3 years. 600 patients have been examined, who fall into four categories.

Category 1. 126 patients over 70 years old from the Hospice des Charpenues.

Category 2. 104 patients over 65 years old from the Hotel des Invalides du Travail (23 patients were between 65 and 70 years of age).

Category 3. 130 patients over 70 years old examined at "Pavillon U" in 1962-63.

Category 4. 248 patients over 65 years old examined at "Pavillon U" in 1964-65. 98 of whom were between 65 and 70 years old.

The division into 5-year groups is as follows:

<i>Age</i>	<i>Cases</i>
65-70	123
70-75	167
75-80	140
80-85	98
85-90	47
Over 90	25

We found ourselves with 477 patients over 70 years of age and introduced the 65-70 age group specially for purposes of comparison.

For all categories the examination consisted of

a tonal audiometric test,

a vocal audiometric test.

For groups 1 and 2, the examination was completed by

a psychological test exploring memory, structuration and attention,

a sociological enquiry.

It is not within our scope to present this enquiry but to show the difficulty of interpretation is even when helped by statistics.

Two points will demand our attention:

the tonal curve

the test of intelligibility.

We shall consider the tonal curve in 5-year groups.

From the group aged 60-70 years to those over 90 the deviation between tonal loss on each frequency did not exceed 24 dB at 250 falling to 5 dB at 4000 and rising to 16 dB at 8000 Hz.

Taking into account the accuracy of measurement and the multiplicity

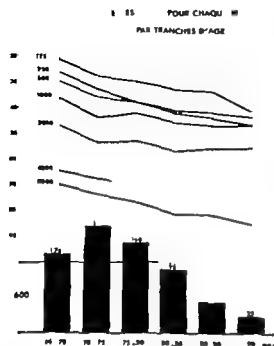


FIG 1

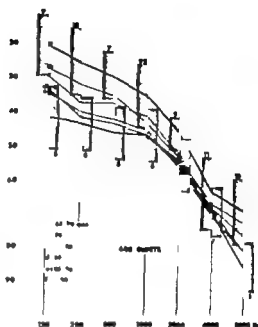


FIG 2.

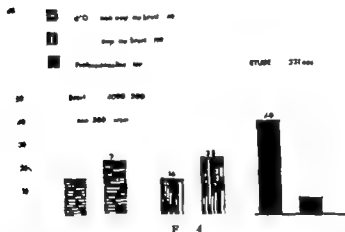
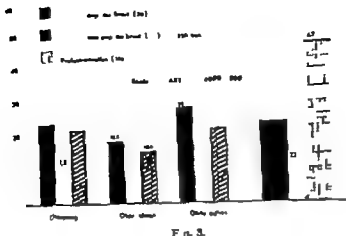
FIGURES 1 and 2 Presbycusis Fig 1 h ws the distribution of subjects by groups of 5 years and pinpoints the loss in dB f each frequency in groups of 5-year intervals. Fig 2 demonstrates the average tonal curve of each age-group

of variable factors compared with the ideal examination (patient, tester equipment) and remembering that calculations have shown that the curves were made at approximately 99 dB comparing too the figures of the standard deviation the lowest of which is 10 and the highest 22 dB this last number going beyond accurate measuring one can see that the average curves are of value in themselves

Every comparison of the curve of a patient of a particular age with his control curves can cause considerable mistakes. Though the difference between the losses according to age groups and the frequencies may be significant in some cases, these differences are not significant in other cases.

The graph shows that the homogeneity of the categories although intentional in the first place is not genuine. The highest numbers of the standard deviation show this absence of homogeneity and reveals clearly the heterogeneity of all otological categories.

This heterogeneity is related above all to individual cases. If one looks at the different age groups one can see that the standard deviation is as high in the largest category (of 70-75 year-olds) (167 patients) where it reaches the numbers 18 20 14 19 10 22, 20 as in the smallest category of patients (over 90 years old) (25 cases) where it reaches the numbers 10 10 10 16 10 15 and 15.



FIGURES 3 and 4. A persistent professional noise on patients suffering from chronic infections of the middle ear. Fig. 3. Series 1—study of the difference between B.C. 4000-B.C. 500. Fig. 4. Series 2—study of the difference between A.C. 4000-A.C. 500 and study of R. no. (500 H.).

As we have shown, statistics allow us to draw conclusions from small numbers without the interpretation of the facts being distorted.

Let us state one further fact. The averages of the curves of intelligibility in Category 1 show that no age group reaches 100% intelligibility. In fact, by reverting to files A1 and establishing the percentage of cases reaching 100% intelligibility we saw that for 45% of the patients this 100% intelligibility was obtained at optimum intensity.

Thus the standard deviation is not enough to account for the spread. The exact position of individual cases with reference to the normal control case still has to be defined.

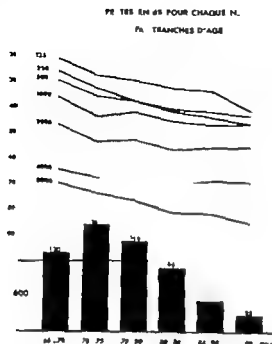


Fig 1

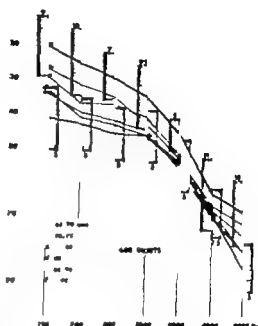


Fig 2.

FIGURES 1 and 2 Presbycusis Fig 1 shows the distribution of subjects by groups of 5 years and pinpoints the loss in dB for each frequency in groups of 5-year intervals. Fig 2 demonstrates the average tonal curve of each age-group.

of variable factors compared with the ideal examination (patient tester equipment) and remembering that calculations have shown that the curves were made at approximately 99 dB comparing too the figures of the standard deviation, the lowest of which is 10 and the highest 22 dB, this last number going beyond accurate measuring one can see that the average curves are of value in themselves

Every comparison of the curve of a patient of a particular age with his control curves can cause considerable mistakes. Though the difference between the losses according to age groups and the frequencies may be significant in some cases, these differences are not significant in other cases.

The graph shows that the homogeneity of the categories, although intentional in the first place, is not genuine. The highest numbers of the standard deviation show this absence of homogeneity and reveals clearly the heterogeneity of all otological categories.

This heterogeneity is related above all to individual cases. If one looks at the different age groups one can see that the standard deviation is as high in the largest category (of 70-75 year-olds) (107 patients) where it reaches the numbers 18 20 14 10 10 22 20 as in the smallest category of patients (over 90 years old) (25 cases) where it reaches the numbers 19 16 16 10 10 15 and 15.

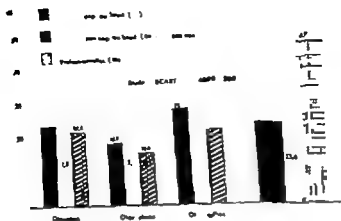


FIG. 3.

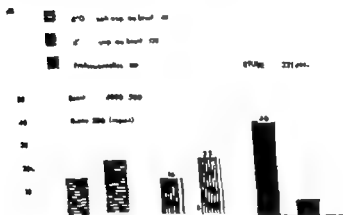


FIG. 4.

FIGURES 3 and 4. A persist in professional noise on patient caller of (mean difference in) intensity of the middle ear Fig 3 Survey 1—study 1 the difference between the two studies B.C. 100 Fig 4 Survey 2—study 2 the difference between the two studies of Rutter (1968 R)

As we have shown, statistics allow us to draw conclusions from small numbers without the interpretation of the facts being distorted.

Let us take one further fact. The averages of the curves of intelligibility in Category 1 show that no age group reaches 100% intelligibility. In fact by reverting to files A1 and establishing the percentage of cases reaching 100% intelligibility we saw that for 4% of the patients this 100% intelligibility was obtained at optimum intensity.

Thus the standard deviation is not enough to account for the spread. The exact position of individual cases with reference to the normal control case will have to be defined.

43

PE 72 POUR CHAQUE
PAR TRANCHES D'ÂGE

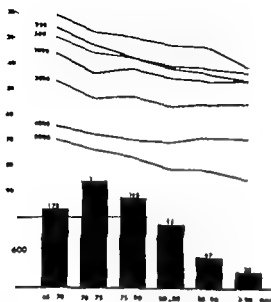


FIG 1

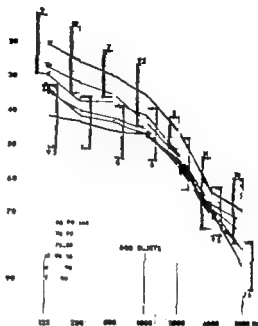


FIG 2.

FIGURES 1 and 2: Presbycusis Fig 1 shows the distribution of subject by groups of 5 years and pinpoint the loss in dB for each frequency in groups of 5-year intervals. Fig 2 demonstrates the average tonal curve of each age-group.

of variable factors compared with the ideal examination (patient tester equipment) and remembering that calculations have shown that the curves were made at approximately 99 dB comparing too the figures of the standard deviation the lowest of which is 10 and the highest 22 dB this last number going beyond accurate measuring one can see that the average curves are of value in themselves

Every comparison of the curve of a patient of a particular age with his control curves can cause considerable mistakes Though the difference between the losses according to age groups and the frequencies may be significant in some cases, these differences are not significant in other cases

The graph shows that the homogeneity of the categories, although intentional in the first place is not genuine The highest numbers of the standard deviation show this absence of homogeneity and reveals clearly the heterogeneity of all otological categories

This heterogeneity is related above all to individual cases If one looks at the different age groups one can see that the standard deviation is as high in the largest category (of 70-75 year-olds) (167 patients) where it reaches the numbers 18 20 14 19 10 22 20 as in the smallest category of patients (over 90 years old) (25 cases) where it reaches the numbers 19 16 16 16 15 and 15

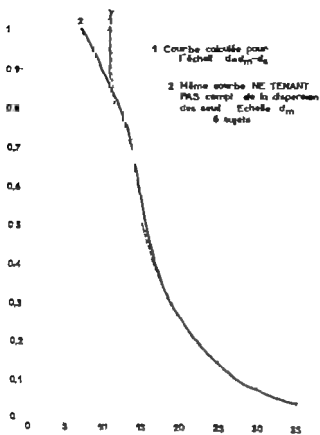


FIG. 2. La courbe pointillée est celle de la Fig. 2 à droite la courbe en trait plein la résultante des courbes individuelles de la Fig. 2 à gauche. Cette figure montre l'effet des différences des formes des courbes aux intensités limites de la perception.

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l'utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l'avons définie.

Cette différence tient essentiellement à l'échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = d_m - d_s$ est une courbe exponentielle qui coupe l'axe y parallèle à l'axe des ordonnées en un point d'ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l'axe des abscisses. L'autre branche de la courbe est asymptote à l'axe des abscisses. Par contre, si l'on prend pour échelle l'échelle des intensités physiques, c'est-à-dire une échelle d_m qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal, et que l'on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situent les valeurs d_s prend une forme qui s'incurve d'autant plus que le nombre de sujets testés est élevé (Fig. 3). Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur d_s . La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu'on ne tient pas compte

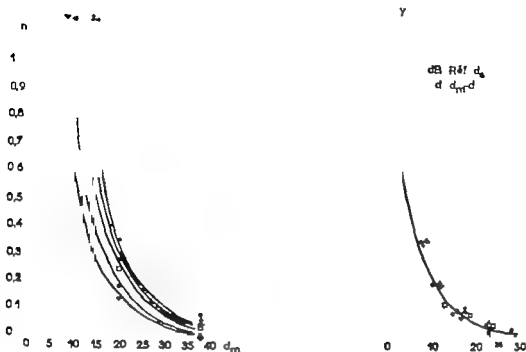


FIG. 2. Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20, 25, 30, 35 dB). Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l'échelle des intensités $[d]$ a pour valeur l'intensité acoustique $[d_m]$ moins la valeur de l'intensité limite $[d_s]$ (valeur individuelle).

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d'ordonnée $n=1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB. Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig. 2).

Ayant considéré ce fait, nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation c'est à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l'intensité $[d_m]$ (en dB) nous prenons l'intensité $[d]$ en ayant défini comme précédemment $d = d_m - d_s$. C'est à-dire que si l'on prend comme origine d_s tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique. Autrement dit si la définition du zéro d'audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l'est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure ou l'on retrace la courbe d'un sujet. D'autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l'information au sujet puisque la valeur d_s n'est pas la même en mono et en binaurculaire.

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d'audiométrie vocale. On sait que la courbe d'audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde. Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle. Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

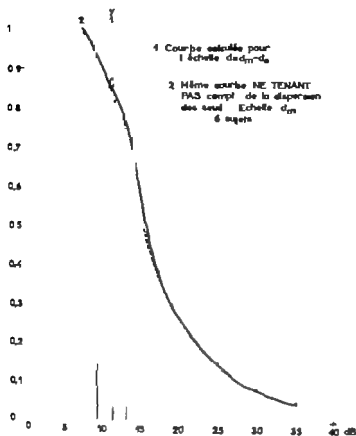


Fig. 2. La courbe pointillée est celle de la Fig 2 à droite, la courbe en trait plein l'ensemble des courbes individuelles de la Fig 2 à gauche. Cette figure montre l'une des causes de la différence des formes des courbes aux intensités limites de la perception.

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l'utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l'avons définie. Cette différence tient essentiellement à l'échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = d_m - d_0$ est une courbe exponentielle qui coupe l'axe y parallèle à l'axe des ordonnées en un point d'ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l'axe des abscisses. L'autre branche de la courbe est asymptote à l'axe des abscisses. Par contre, si l'on prend pour échelle l'échelle des intensités physiques, c'est-à-dire une échelle d_m qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal, et que l'on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s'aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situent les valeurs d_0 prend une forme qui s'incurve d'autant plus que le nombre de sujets testés est élevé (Fig. 3). Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur d_0 . La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu'on ne tient pas compte

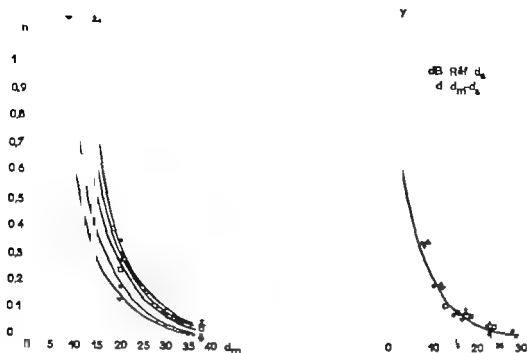


FIG. 2. Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20, 23, 30, 35 dB). Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l'échelle des intensités $[d]$ a pour valeur l'intensité acoustique $[d_s]$ moins la valeur de l'intensité limite $[d_s]$ (valeur individuelle).

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d'ordonnée $n=1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB. Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig. 2).

Ayant considéré ce fait nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation : c'est à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l'intensité $[d_m]$ (en dB) nous prenons l'intensité $[d]$ en ayant défini comme précédemment $d = d_m - d_s$. C'est à-dire que si l'on prend comme origine d_s tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique. Autrement dit, si la définition du zéro d'audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l'est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure où l'on retrace la courbe d'un sujet. D'autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l'information au sujet puisque la valeur d_s n'est pas la même en mono et en binaurculaire.

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d'audiométrie vocale. On sait que la courbe d'audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde. Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle. Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

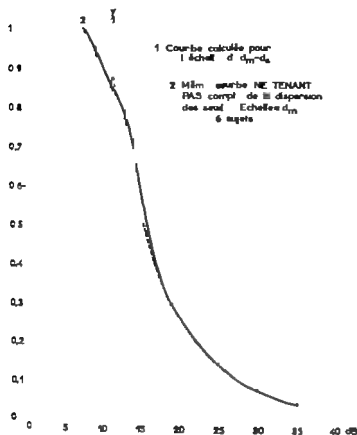


Fig. 3. La courbe pointillée est celle de la Fig. 2 à droite, la courbe en trait plein la résultante des courbes individuelles de la Fig. 2 à gauche. Cette figure montre l'une des causes de la différence des formes des courbes. Intensités limites de la perception.

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l'utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l'avons définie. Cette différence tient essentiellement à l'échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = d_m - d_s$ est une courbe exponentielle qui coupe l'axe y parallèle à l'axe des ordonnées en un point d'ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l'axe des abscisses. L'autre branche de la courbe est asymptote à l'axe des abscisses. Par contre si l'on prend pour échelle l'échelle des intensités physiques, c'est-à-dire une échelle d_m qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal, et que l'on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s'aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situent les valeurs d_s prend une forme qui s'incurve d'autant plus que le nombre de sujets testés est élevé (Fig. 3). Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur d . La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu'on ne tient pas compte

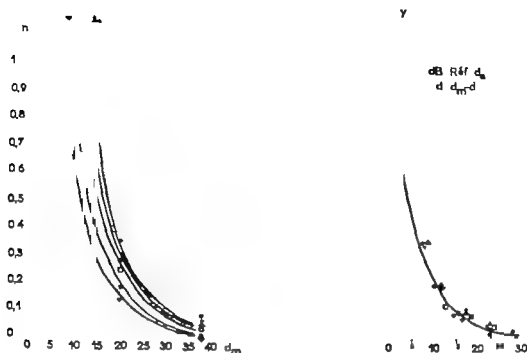


FIG. 2. Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20, 25, 30, 35 dB). Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l'échelle des intensités $[d]$ a pour valeur l'intensité acoustique $[d_m]$ ou les la valeur de l'intensité limite $[ds]$ (valeur individuelle).

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d'ordonnée $n=1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB. Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig 2).

Ayant considéré ce fait nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation c'est à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l'intensité $[dm]$ (en dB) nous prenons l'intensité $[d]$ en ayant défini comme précédemment $d = dm - ds$. C'est à-dire que si l'on prend comme origine ds tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique. Autrement dit, si la définition du zéro d'audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l'est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure ou l'on retrace la courbe d'un sujet. D'autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l'information au sujet puisque la valeur ds n'est pas la même en mono et en binaurculaire.

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d'audiométrie vocale. On sait que la courbe d'audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde. Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle. Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

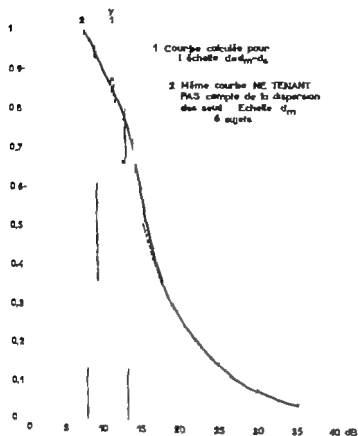


Fig. 2. La courbe pointillée est celle de la Fig. 2 à droite, la courbe en trait plein les résultats des courbes individuelles de la Fig. 2 à gauche. Cette figure montre l'axe des courbes de la différence des formes des courbes et intensités limites de la perception

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l'utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l'avons définie.

Cette différence tient essentiellement à l'échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = d_m - d_s$ est une courbe exponentielle qui coupe l'axe Y parallèle à l'axe des ordonnées en un point d'ordonnée $y = 1$ sur une droite parallèle à l'axe des abscisses. L'autre branche de la courbe est asymptote à l'axe des abscisses. Par contre si l'on prend pour échelle l'échelle des intensités physiques, c'est-à-dire une échelle d_m qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal et que l'on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s'aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situent les valeurs d_s prend une forme qui s'incurve d'autant plus que le nombre de sujets testé est élevé (Fig. 2). Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur d_s . La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu'on ne tient pas compte

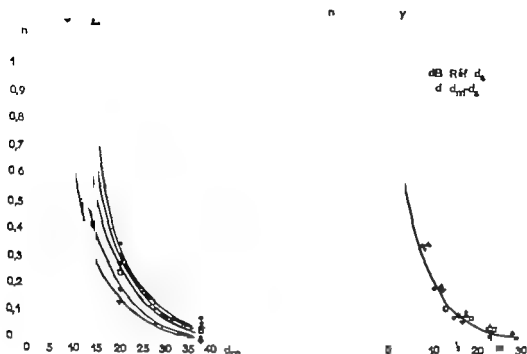


FIG. 2 Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20, 25, 30, 35 dB). Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l'échelle des intensités $[d]$ a pour valeur l'intensité acoustique $[d]$ en la valeur de l'intensité limite $[ds]$ (valeur individuelle).

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d'ordonnée $n=1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB. Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig. 2).

Ayant considéré ce fait, nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation, c'est-à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l'intensité $[dm]$ (en dB) nous prenons l'intensité $[d]$ en ayant défini comme précédemment $d = dm - ds$. C'est à-dire que si l'on prend comme origine ds tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique. Autrement dit, si la définition du zéro d'audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l'est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure où l'on retrace la courbe d'un sujet. D'autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l'information au sujet puisque la valeur ds n'est pas la même en mono et en binaurculaire.

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d'audiométrie vocale. On sait que la courbe d'audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde. Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle. Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

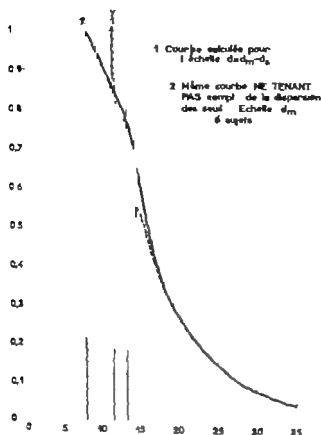


FIG. 2. La courbe pointillée est celle de la Fig. 2 à droite la courbe en trait plein la résultante des courbes indi. identiques de la Fig. 2 à gauche. Cette figure montre l'usage des axes de la différence des formes des courbes aux intensités limites de la perception.

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l'utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l'avons définie.

Cette différence tient essentiellement à l'échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = d_m - d_s$ est une courbe exponentielle qui coupe l'axe Y parallèle à l'axe des ordonnées en un point d'ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l'axe des abscisses. L'autre branche de la courbe est asymptote à l'axe des abscisses. Par contre si l'on prend pour échelle l'échelle des intensités physiques, c'est-à-dire une échelle d_m qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal et que l'on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on a aperçu que la courbe moyenne dans la région où se situe les valeurs d_s prend une forme qui incurve d'autant plus que le nombre de sujets testé est élevé (Fig. 3). Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur d_s . La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsque on ne tient pas compte

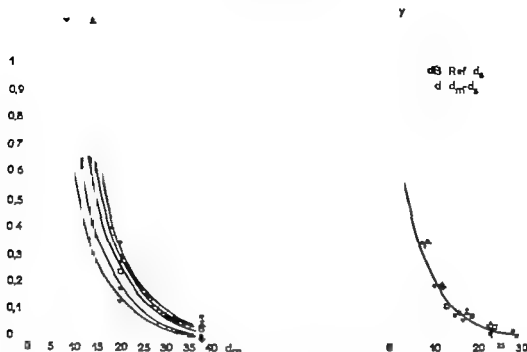


FIG. 2. Le graphique de g nous montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20, 25, 30, 35 dB). Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l'échelle des intensités $[d]$ a pour valeur l'intensité acoustique $[d]$ moins la valeur de l'intensité limite $[d_s]$ (valeur individuelle).

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d'ordonnée $n=1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB. Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig. 2).

Ayant considéré ce fait nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation, c'est à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l'intensité $[d_m]$ (en dB) nous prenons l'intensité $[d]$ en ayant défini comme précédemment $d = d_m - d_s$. C'est à-dire que si l'on prend comme origine d_s tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique. Autrement dit, si la définition du zéro d'audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l'est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure où l'on retrace la courbe d'un sujet. D'autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l'information au sujet puisque la valeur d_s n'est pas la même en mono et en binaurculaire.

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d'audiométrie vocale. On sait que la courbe d'audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde. Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle. Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

des facteurs individuels dans l'identification de la parole. Par contre la courbe exponentielle est soit l'indication de la variation individuelle de la perception de la parole soit une valeur statistique moyenne lorsqu'on tient compte de la dispersion de la limite de la perception des phonèmes chez le sujet normal.

Il est donc logique de ne pas employer une courbe sigmoïde dans un graphique qui s'adresse à des mesures individuelles mais par contre de l'employer lorsqu'on désire faire des mesures collectives d'une population sans tenir compte de la dispersion de la limite de perception individuelle. Mais pour tout ce qui concerne les études individuelles, il est illogique d'utiliser comme référence une courbe sigmoïde.

Signification du paramètre « R »

Nous avons remarqué que le paramètre $[R]$ est identique si l'on présente les listes du test phonétique en monoauriculaire ou biauriculaire et même comme nous le verrons en présence de bruit. La raison de la progression géométrique est la même. Lorsque par contre on s'adresse non plus à des phonèmes, mais à des syllabes ou des mots, cette valeur change. D'autre part la valeur du seuil de discrimination d_s s'élève en intensité lorsque les difficultés de discrimination augmentent et lorsqu'il est nécessaire d'identifier non plus des phonèmes mais des mots. À plus forte intensité on s'aperçoit que, plus l'identification de l'unité est facile, plus l'amélioration de la distorsion est rapide.

En effet si l'on utilise séparément par exemple la perception des consonnes constrictives /t/ et /s/ et la perception des voyelles ouvertes, on s'aperçoit que pour les constrictives, la valeur du paramètre R de 5 en 5 dB est égal à $1/4$, par contre, cette même valeur pour les voyelles est égal à $1/2$. Le niveau d_s pour les consonnes constrictives est à 17 dB le niveau d_s pour les voyelles est à 12 dB (pour l'ensemble des sujets).

Expérimentation de la perception phonétique dans le bruit

Nous avons étudié chez les mêmes sujets que précédemment quelles étaient les possibilités d'identification de la parole émise à une intensité confortable au-dessus du seuil en fonction du niveau de bruit ajouté au signal.

Le signal a été donné à 50 dB au-dessus du seuil de référence en biauriculaire et un bruit blanc a été ajouté la vérification de son niveau ayant été faite à l'oreille artificielle au niveau de l'écouteur.

On a ainsi pu calculer le rapport signal-bruit et effectuer une étude des déformations phonétiques en fonction des variations de ce rapport (Fig 4).

Le graphique des résultats nous montre que la zone de distorsion se situe entre moins 10° et plus 20° dB du rapport signal-bruit. Nous nous aper-

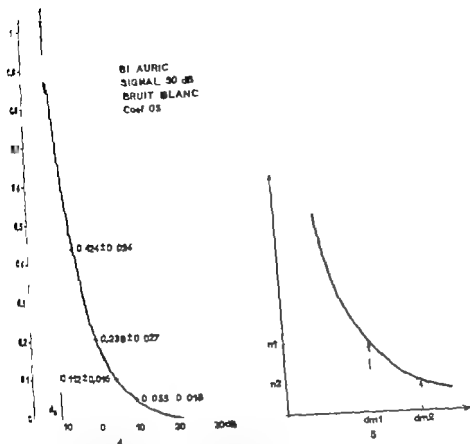


Fig. 4. Courbe expérimentale de la discrimination phonétique dans le bruit pour un signal de 50 dB et une intensité de bruit variable. En abscisse la valeur du rapport signal-bruit en dB, en ordonnée les erreurs commises.

Fig. 5. La mesure à deux intensités permet de déterminer les variables de la courbe de discrimination de sa forme mathématique.

trous que la progression est comme précédemment une progression géométrique, qu'elle répond à la formule que nous avons donnée $m = e^{-c \cdot ds}$ que la valeur m est la même que précédemment pour l'audition près du seuil.

Application de ces données à la mesure clinique de l'audition

1. Détermination du seuil de la perception vocale

Dans la formule que nous avons donnée servant à définir le seuil de la perception vocale nous sommes en présence de trois variables dont deux sont liées entre elles : la variable $\{ds\}$ qui est très certainement le point le plus important de la mesure, dépend à la fois des qualités acoustiques de la cochlée et des circuits d'intégration et d'identification donc des qualités psycho-physiologiques du sujet, pour un test déterminé pour des unités définies.

des facteurs individuels dans l'identification de la parole. Par contre la courbe exponentielle est soit l'indication de la variation individuelle de la perception de la parole, soit une valeur statistique moyenne lorsque on tient compte de la dispersion de la limite de la perception des phonèmes chez le sujet normal.

Il est donc logique de ne pas employer une courbe sigmoïde dans un graphique qui s'adresse à des mesures individuelles mais par contre de l'employer lorsque on désire faire des mesures collectives d'une population sans tenir compte de la dispersion de la limite de perception individuelle. Mais pour tout ce qui concerne les études individuelles, il est illogique d'utiliser comme référence une courbe sigmoïde.

Signification du paramètre « R »

Nous avons remarqué que le paramètre $[R]$ est identique si l'on présente les listes du test phonétique en monoauriculaire en binauriculaire et même comme nous le verrons en présence de bruit. La raison de la progression géométrique est la même. Lorsque par contre on s'adresse non plus à des phonèmes, mais à des syllabes ou des mots, cette valeur change. D'autre part la valeur du seuil de discrimination d_s s'élève en intensité lorsque les difficultés de discrimination augmentent et lorsqu'il est nécessaire d'identifier non plus des phonèmes mais des mots. À plus forte intensité on s'aperçoit que plus l'identification de l'unité est facile, plus l'amélioration de la distorsion est rapide.

En effet si l'on utilise séparément par exemple, la perception des consonnes constrictives $/f/$ et $/s/$ et la perception des voyelles ouvertes, on s'aperçoit que pour les constrictives, la valeur du paramètre R de 5 en 5 dB est égal à $1/2$, par contre cette même valeur pour les voyelles est égal à $1/3$. Le niveau d_s pour les consonnes constrictives est à 17 dB le niveau d_s pour les voyelles est à 12 dB (pour l'ensemble des sujets).

Expérimentation de la perception phonétique dans le bruit

Nous avons étudié chez les mêmes sujets que précédemment quelles étaient les possibilités d'identification de la parole émise à une intensité confortable au-dessus du seuil en fonction du niveau de bruit ajouté au signal.

Le signal a été donné à 50 dB au-dessus du seuil de référence en binauriculaire et un bruit blanc a été ajouté la vérification de son niveau ayant été faite à l'oreille artificielle au niveau de l'écouteur.

On a ainsi pu calculer le rapport signal-bruit et effectuer une étude des déformations phonétiques en fonction des variations de ce rapport (Fig 4).

Le graphique des résultats nous montre que la zone de distorsion se situe entre moins 10° et plus 20° dB du rapport signal-bruit. Nous nous aper-

ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie der phonetischen Wahrnehmung am Limes der Hörbarkeit, durchgeführt mit Hilfe der Wortlisten des phonetischen Texts, erlaubt es, eine exponentielle Kurve aufzustellen, deren Parameter sich auf zwei Elemente beschränken können: ein Element ist abhängig von der Quantität der akustischen Information enthalten in der von der Cochlea aufgenommenen Sendung, und das zweite Element ist abhängig von den psycho-physiologischen Qualitäten der Wahrnehmung der Sprache. Auf diesem Wege kann man zeigen, dass die erhaltenen Ergebnisse anwendbar sind nicht nur für den Limes der Wahrnehmung, sondern auch für die Wahrnehmung mit Schallbestreuung, um die cochleären akustischen Schwierigkeiten und die Störungen der phonetischen Integration der Sprache zu messen.

*Institut d'audiophonologie
Faculté de Médecine
Lyon - France*

Le deuxième facteur $[R]$ qui est gal à $[r]$ est en réalité un facteur dépendant à la fois de la nature acoustique du message et de l'état acoustique de la cochlée. Les deux valeurs $[r]$ et $[q]$ sont liées entre elles, le tout est de définir ce que l'on prend pour échelle de 5 en 5 ou de 10 en 10 dB. Il nous paraît, vu les résultats de notre expérimentation que l'échelle de 5 en 5 dB est la plus valable et la plus pratique étant donné que la mesure audiométrique est en général faite avec cette échelle d'intensité. Mais il est très loisible de mesurer de 10 en 10 dB en prenant la racine carrée de 5 en 5 dB.

En fin de compte, nous nous trouvons devant deux variables qu'il s'agit de définir. Il suffit théoriquement de deux mesures (Fig. 5).

Dans le test phonétique d'intégration nous avons proposé la même mesure 90 dB avec et sans bruit. Nous faisons une mesure sans bruit qui nous donne le chiffre des déformations provoquées par la surdité, par les difficultés de langage, par des troubles d'articulation et nous comparons ces résultats avec une mesure faite, avec un rapport signal-bruit tel que nous nous trouvons près du seuil de la distortion, c'est-à-dire qu'un sujet normal commence lui-même à faire quelques erreurs. Si la valeur $[ds]$ est élevée la courbe est déplacée, au niveau 90 dB avec bruit nous notons des erreurs proportionnelles à la variable $[ds]$, la valeur $[dm]$ étant la même ainsi que la valeur $[R]$ puisque nous utilisons le même test dans la même oreille. La comparaison des deux nous permet donc de connaître la valeur $[ds]$ ou tout au moins son effet. Si cette variation dépasse les limites étudiées statistiquement comme normales, on doit la considérer comme pathologique. Dou la possibilité de mesurer indépendamment de l'état cochléaire de la connaissance linguistique et des possibilités articulaires du sujet la valeur des mécanismes psycho-physiologiques d'intégration auditive. Cette technique nous a permis d'ailleurs de donner les normes du sujet normal, de définir les altérations fonctionnelles et des altérations lésionnelles atteignant les voies auditives.

Il nous a paru intéressant à propos de cette étude sur la perception phonétique au seuil d'audition de montrer comme un test d'abord empirique trouve à la fois sa justification et sa valeur dans une expérimentation dirigée vers l'étude des modalités de la perception des phonèmes et leur variabilité près du seuil.

SUMMARY

Study of phonetic perception at the audition threshold carried out with the word lists of the phonetic test, allows us to show an exponential curve whose parameters can be reduced to two elements, one of which depends on the acoustic information quantity contained in the message received by the cochlear and the other on the psycho-physiological qualities of speech perception. The results obtained in such a way are shown to be suitable for threshold perception as well as for perception in noise and to the measurement of the cochlear acoustic difficulties as well as to the difficulties of phonetic integration of speech.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie der phonetischen Wahrnehmung am Limes der Hörbarkeit, durchgeführt mit Hilfe der Wortlisten des phonetischen Tests, erlaubt es, eine exponentielle Kurve aufzustellen, deren Parameter sich auf zwei Elemente beschränken können: ein Element ist abhängig von der Quantität der akustischen Information enthalten in der von der Cochlea aufgenommenen Sendung, und ein zweites Element ist abhängig von den psycho-physiologischen Qualitäten der Wahrnehmung der Sprache. Auf diesem Wege kann man zeigen, dass die erhaltenen Ergebnisse anwendbar sind nicht nur für den Limes der Wahrnehmung, sondern auch für die Wahrnehmung mit Schallbestreuung, um die cochleären akustischen Schwierigkeiten und die Störungen der phonetischen Integration der Sprache zu messen.

*Institut d'Acoustique phonétique
Faculté de Médecine
Lyon, France*

Le deuxième facteur $[R]$ qui est gal à $[r^2]$ est en réalité un facteur dépendant à la fois de la nature acoustique du message et de l'état acoustique de la cochlée. Les deux valeurs $[r]$ et $[q]$ sont liées entre elles, le tout est de définir ce que l'on prend pour échelle de 5 en 5 ou de 10 en 10 dB. Il nous paraît vu les résultats de notre expérimentation que l'échelle de 5 en 5 dB est la plus valable et la plus pratique étant donné que la mesure audiométrique est en général faite avec cette échelle d'intensité. Mais il est très loisible de mesurer de 10 en 10 dB en prenant la racine carrée de 5 en 5 dB.

En fin de compte, nous nous trouvons devant deux variables qu'il s'agit de définir il suffit théoriquement de deux mesures (Fig. 5).

Dans le test phonétique d'intégration nous avons proposé la même mesure 90 dB avec et sans bruit. Nous faisons une mesure sans bruit qui nous donne le chiffre des déformations provoquées par la surdité par les difficultés de langage par des troubles d'articulation et nous comparons ces résultats avec une mesure faite, avec un rapport signal-bruit tel que nous nous trouvons près du seuil de la distorsion, c'est-à-dire qu'un sujet normal commence lui-même à faire quelques erreurs. Si la valeur $[ds]$ est élevée la courbe est déplacée au niveau 90 dB avec bruit nous notons des erreurs proportionnelles à la variable $[ds]$ la valeur $[dm]$ étant la même ainsi que la valeur $[R]$ puisque nous utilisons le même test dans la même oreille. La comparaison des deux nous permet donc de connaître la valeur $[ds]$ ou tout au moins son effet. Si cette variation dépasse les limites étudiées statistiquement comme normales, on doit la considérer comme pathologique. Dou la possibilité de mesurer indépendamment de l'état cochléaire, de la connaissance linguistique et des possibilités articulaires du sujet la valeur des mécanismes psycho-physiologiques d'intégration auditive. Cette technique nous a permis d'ailleurs de donner les normes du sujet normal de définir les altérations fonctionnelles et des altérations lésionnelles atteignant les voies auditives.

Il nous a paru intéressant à propos de cette étude sur la perception phonétique au seuil d'audition de montrer comme un test d'abord empirique trouve à la fois sa justification et sa valeur dans une expérimentation dirigée vers l'étude des modalités de la perception des phonèmes et leur variabilité près du seuil.

SUMMARY

Study of phonetic perception at the audition threshold carried out with the word lists of the phonetic test allows us to show an exponential curve whose parameters can be reduced to two elements, one of which depends on the acoustic information quantity contained in the message received by the cochlear and the other on the psycho-physiological qualities of speech perception. The results obtained in such a way are shown to be suitable for threshold perception as well as for perception in noise and to the measurement of the cochlear acoustic difficulties as well as to the difficulties of phonetic integration of speech.

ment-stimulus qui nous paraisse efficace sans cependant qu'il soit pénible pour le sujet, d'autant que bien sûr ce mouvement doit être répété un grand nombre de fois. Finalement nous avons effectué nos expériences en utilisant deux types de stimulation différente chaque fois chez des sujets assis, demi-couchés ou couchés

— soit un mouvement pendulaire asymétrique entretenu, le sauteuil effectuant, en des temps variables de 7 à 10 s un mouvement horaire puis antihoraire d'une amplitude le plus souvent voisine de 110 degrés. L'accélération maxima varie de 12 $5/s^2$ à 170 $/s$ suivant la période choisie.

— soit un mouvement asymétrique complet, horaire ou antihoraire effectuant en des temps variables de 4 ou 10 s une amplitude de 100 à 110 degrés, l'accélération maxima ainsi réalisée pouvant aller de 40 $/s^2$ à 400 $/s^2$

R. LEEG

D'emblée et du fait des conditions d'appareillage nous avons dû limiter nos dérivation. Il est généralement admis que les centres vestibulaires cérébraux doivent se trouver dans la région temporale. Après différents essais nous avons recueilli l'activité électrique cérébrale en dérivation bipolaires, entre 5 électrodes placées, l'une au vertex et 2 à gauche, chaque fois l'une dans la région temporale inférieure (2 cm au-dessus du conduit auditif externe) l'autre dans la région occipitale (à 4 cm de la ligne médiane et 4 cm au-dessus de l'inion) Nous espérons ainsi avec de grandes distances interélectrodes recueillir le maximum de renseignements. Nous avons utilisé des électrodes en argent, collées au collodion.

C. L'appareillage de recueil et d'analyse

L'activité électrique était recueillie sur appareil EEG standard multi-canaux et de là, enregistrée sur enregistreur magnétique à quatre pistes. Trois de ces pistes recueillaient l'activité EEG la première entre l'électrode temporale inférieure et l'électrode occipitale droites, la seconde en symétrie à gauche la troisième entre l'électrode temporale inférieure droite et le vertex la quatrième piste enregistrait les top de synchronisation qui nous étaient fournis par le sauteuil lui-même.

Les bandes d'enregistrement magnétique ont été ensuite systématiquement analysées, piste par piste et seconde par seconde de chaque stimulation sur un Mnémographe Alvar Cet appareil, rappelons-le, utilise les propriétés du tube à mémoire. Celui-ci se présente comme un tube cathodique le faisceau d'électron modifiant la charge de micro condensateurs constituant une cible diélectrique chaque stimulation synchronise un balayage et l'on balaye ainsi tout ou partie de la cible diélectrique au cours d'une épreuve de stimulation. La lecture de la cible se fait par lignes verticales, toutes les charges recueillies sur une même verticale caractérisant la réponse EEG à des instants asynchrones de la période choisie. Leur somme tend vers zéro si l'EEG, à un instant donné est purement aléatoire par

RECHERCHE DE POTENTIELS ÉVOQUÉS D'ORIGINE VESTIBULAIRE CHEZ L'HOMME

G F GREINER M COLLARD C CONRAUX P PICART et F ROMMER
Strasbourg France

Grâce aux promoteurs de la théorie de l'information, il a pu être appliquée à l'électroencéphalographie (EEG) une méthode statistique qui permet d'isoler au sein de l'activité électroencéphalographique spontanée, de caractère essentiellement aléatoire la réponse cérébrale évoquée par un stimulus sensoriel. L'activité électrique continue du cerveau peut en effet être assimilée à un « bruit » (« activité non liée au phénomène étudié ») alors que la réponse cérébrale évoquée par le stimulus, variable suivant le lieu d'enregistrement mais de forme déterminée est un « signal ». En répétant le stimulus un nombre satisfaisant de fois et en sommant algébriquement les activités EEG totales consécutives à chacun de ces stimuli, la fraction spontanée va s'effacer et la fraction déterminée va par la constance de sa forme s'accuser et finalement persister seule. Il y aura amélioration progressive du rapport signal/bruit.

Depuis 5 ans environ ont été étudiés les P.E. (potentiels évoqués) par des stimuli visuels auditifs ou somesthésiques. Leur intérêt neurophysiologique et clinique est évident. Par contre nous n'avons pas connaissance de travaux antérieurs faisant état chez l'homme dans les conditions physiologiques, de la mise en évidence au sein de l'EEG de réponses évoquées par la stimulation vestibulaire. Ceci s'explique par la nécessité de la mise au point d'un stimulus périodique spécifique pouvant être répété un nombre statistiquement satisfaisant de fois, et laissant au repos après chaque stimulation le récepteur sensoriel et si possible les afférences centrales. Nous voudrions présenter ici les premiers résultats d'une telle étude, évidemment fragmentaire mais qui nous paraît ouvrir d'intéressantes voies d'étude dans la connaissance du système vestibulaire. Cette étude n'a été possible que grâce à la collaboration active des cliniques O.R.L. et Neurologique et du service d'EEG de la Faculté de Médecine de Strasbourg.

TECHNIQUE

A. Le stimulus

Il a été étudié grâce à la conception et à la réalisation d'un fauteuil giratoire hydraulique de fabrication entièrement originale. Sans vouloir préciser celle-ci, disons que ce fauteuil permet de réaliser tous les mouvements giratoires horizontaux de forme de durée et d'accélération voulues. Ce fauteuil peut également être manœuvré de telle manière que le sujet y soit assis, la tête étant alors dans l'axe de rotation ou plus ou moins allongé. Différents essais ont été entrepris pour mettre au point un mouve-

ment-stimulus qui nous paraisse efficace sans cependant qu'il soit pénible pour le sujet, d'autant que bien sûr ce mouvement doit être répété un grand nombre de fois. Finalement nous avons effectué nos expériences en utilisant deux types de stimulation différente chaque fois chez des sujets assis, demi-couchés ou couchés

— soit un mouvement pendulaire symétrique entre tenu le fauteuil et se relevant, en des temps variables de 7 à 10 s un mouvement horaire puis antihoraire d'une amplitude le plus souvent voisine de 170 degrés. L'accélération maxima varie de 12 g/s^2 à 170 g/s^2 suivant la période choisie.

— soit un mouvement asymétrique complet, horaire ou antihoraire et se relevant en des temps variables de 4 ou 10 s une amplitude de 100 à 170 degrés, l'accélération maxima ainsi réalisée pouvant aller de 40 g/s^2 à 400 g/s^2

B. 1 EEG

De même et du fait des conditions d'appareillage nous avons dû limiter nos dérivation. Il est généralement admis que les centres vestibulaires cérébraux doivent se trouver dans la région temporale. Après différents essais nous avons recueilli l'activité électrique cérébrale en dérivation bipolaires, entre 5 électrodes placées, 1 une au vertex et 2 à gauche chaque fois l'une dans la région temporale inférieure (2 cm au-dessus du conduit auditif externe) l'autre dans la région occipitale (à 4 cm de la ligne médiane et 4 cm au-dessus de l'inion) Nous espérons ainsi, avec de grandes distances interélectrodes recueillir le maximum de renseignements. Nous avons utilisé des électrodes en argent, collées au collodion.

C. L'appareillage de recueil et d'analyse

L'activité électrique était recueillie sur appareil EEG standard multi canaux, et de là, enregistrée sur enregistreur magnétique à quatre pistes. Trois de ces pistes recueillaient l'activité EEG la première entre l'électrode temporale inférieure et l'électrode occipitale droite, la seconde en symétrie à gauche la troisième entre l'électrode temporale inférieure droite et le vertex la quatrième piste enregistrait les top de synchronisation qui nous étaient fournis par le fauteuil lui-même.

Les bandes d'enregistrement magnétique ont été ensuite systématiquement analysées, piste par piste et seconde par seconde de chaque stimulation sur un Minémograph Alvar Cet appareil rappelons-le utilise les propriétés du tube à mémoire. Celui-ci se présente comme un tube cathodique le faisceau d'électron modifiant la charge de micro condensateurs constituant une cible diélectrique chaque stimulation synchronise un balayage l'un balaye ainsi tout ou partie de la cible diélectrique au cours d'une épreuve de stimulation. La lecture de la cible se fait par lignes verticales, toutes les charges recueillies sur une même verticale caractérisant la réponse EEG à des instants synchrones de la période choisie leur somme tend vers zéro l'EEG à un instant donné est purement aléatoire par

rapport à la stimulation si au contraire cette valeur n'est pas nulle, elle caractérise un signal en corrélation avec l'excitation. Donc à la lecture de la cible nous obtenons, sur l'écran fluorescent du tube cathodique une image qui tend vers une ligne horizontale si au cours de cette période l'EEG est purement aléatoire par rapport à la stimulation qui au contraire s'inscrit sous forme d'une courbe si la valeur de l'EEG peut être caractérisée en corrélation avec l'excitation. L'image ainsi recueillie peut être photographiée par un appareil Polaroid.

D Le sujet

Il s'agissait de onze sujets différents, six sujets normaux et cinq sujets présentant une atteinte cochléo-vestibulaire le sujet était assis ou plus ou moins couché dans le fauteuil le plus confortablement possible les yeux fermés, dans le noir à l'abri de toute stimulation sensorielle.

Notre technique d'étude ne s'est que progressivement schématisée au fur et à mesure de nos études tant sur le plan de la stimulation que sur celui du recueil de l'EEG et de l'analyse des résultats. En particulier la durée de la stimulation s'étalant obligatoirement sur plusieurs secondes, il n'était pas possible de préciser le moment le plus actif de celle-ci sur l'activité électrique cérébrale pour ne pas avoir à répéter de nombreuses fois les stimulations tout en analysant successivement les différents temps de celles-ci au niveau des différentes dérivations de l'EEG nous avons dû très rapidement utiliser un enregistreur magnétique que nous ne possédions pas en début d'expérience. Nous verrons d'ailleurs qu'il est important de ne pas répéter les mêmes expérimentations, l'habituation (ou la fatigue) semblant un facteur capital surtout en vestibulométrie. Pour cette raison et après plusieurs essais nous avons limité ensuite à cinquante le nombre de stimulations répétées.

RESULTATS

1 Au cours d'une stimulation symétrique

Nous avons effectué huit expérimentations chez six sujets différents de stimulation par mouvement pendulaire symétrique les deux demi-périodes, horaire et antihoraire durant ensemble le plus souvent huit secondes environ pour une amplitude de $1/0$: une fois chez un sujet pathologique la durée du mouvement a été de 10 s pour une amplitude limitée à 100 degrés. Sur ces huit expérimentations nous avons obtenu un résultat probant à deux reprises seulement et chez le même sujet un résultat moins probant à trois reprises et aucun résultat les trois autres fois.

Nous pensons intéressant de commenter les deux expérimentations probantes.

Expérience n° 1. Il s'agissait d'un sujet normal homme de 34 ans gaucher. La stimulation était un mouvement rotatoire périodique symétrique de période égale à 7,8 s et d'amplitude 170° le sujet étant demicouché.



Photos 1 et 2. P.E. recueilli à gauche, morphologiquement très comparables, dont le maximum de l'onde négative culmine respectivement à 3,800 et 7,350 d'un stimulation rotative périodique d'amplitude maximum 170° et de période 7,800 s.

Au cours de ce mouvement ont été recueillis deux P.E., tous les deux amples, morphologiquement très comparables et tous les deux à gauche. Ces P.E. se présentaient (voir photos 1 et 2) comme une onde négative dont l'amplitude maxima culminait respectivement aux temps 3,800 s et 7,350 s de la période l'intervalle séparant ces maxima étant donc de 3,550 s, soit un peu moins qu'une demi-période à l'onde négative faisait suite une onde positive beaucoup moins ample et plus brève dont les maxima se situaient aux temps 4,000 s et 7,800 s de la période.

Le schéma 1 précise bien l'aspect et les positions respectives de ces P.E. par rapport au mouvement.

Expérience n° 2 Il agissait du même sujet, dans les mêmes conditions expérimentales sinon qu'il était complètement couché.

Au cours de ce mouvement ont été recueillis deux P.E. à gauche et un

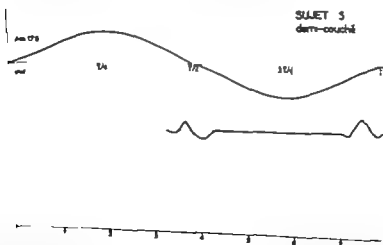
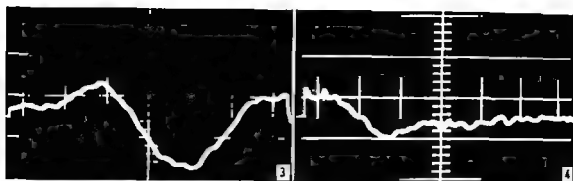


schéma 1 Ce schéma précise par rapport au mouvement dont la courbe est inscrite dans la partie supérieure la position des deux P.E. présentés sur les photos 1 et 2. recueillis en dérivant l'impédance-occipitale gauche lors que l'on recueille rien à droite. En bas, échelle des temps.

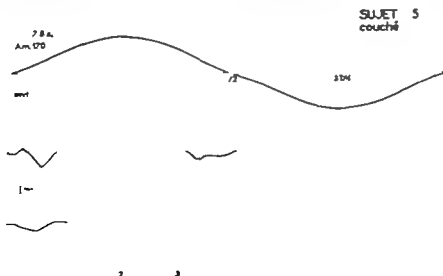


PHOTOS 3 et 4 Il s'agit de trois P.E., recueillis les deux premiers à gauche le troisième à droite d'une stimulation rotatoire de même type mais le sujet étant couché

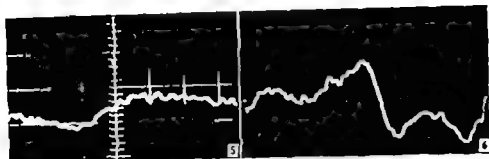
P.E. à droite Le premier P.E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités, l'onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d'une onde positive le maxima au temps 0,700 s Le deuxième P.E. gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3,320 s A droite (voir photo 5) l'on notait un P.E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0,550 s, donc asynchrone des manifestations notées à gauche

Le schéma 2 montre la place de ces manifestations entre elles et par rapport au mouvement

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet, mais en position assise et chez deux autres sujets l'un normal l'autre atteint de cholestéatome de l'oreille droite L'on a recueilli des images évoquant un P.E. de faible voltage des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres, survenant entre les secondes 3 et 4 d'une part 7 et 8



SCHEMA 2 Ce schéma précise la place, par rapport au mouvement des trois P.E. présentés sur les photos précédentes, les deux premiers à gauche le troisième à droite



FIGURES 5 et 6. Enregistrement de deux P.E., le premier à gauche, 1 second à droit cours d'une stimulation horaire symétrique de période 4 s et d'amplitude maxima 170

d'autre part d'un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d'un mouvement durant 10 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi période c'est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement, et débordant un peu sur le début de la demi période suivante un P.E. d'assez longue durée. Les résultats présentés en montrent la prédominance à gauche chez un gaucher. Dans l'expérience n° 2 l'enregistrement de manifestations à droite comme à gauche, en début de mouvement, fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène peut-être lié à la position couchée du sujet.

2 Au cours d'une stimulation asymétrique

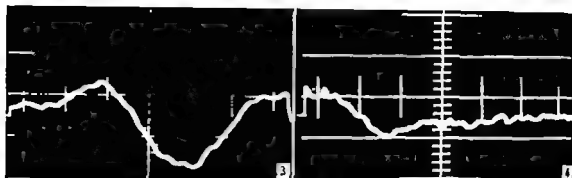
Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents, en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d'amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s. Le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l'étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier assez précisément les résultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positifs dans trois cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de ces résultats qui nous paraissent probants.

Expérience n° 3 Il s'agissait d'un sujet de 60 ans vasculaire se plaignant d'acouphènes gauches, droitier. La stimulation réalisée était un mouvement asymétrique horaire de période 4 s et d'amplitude maxima 170 degrés.

Nous avons ainsi enregistré deux P.E., l'un à gauche l'autre à droite. Le P.E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique d'abord négative puis positive l'onde négative la plus ample atteignait son maxima à temps 2,900 s, les ondes positives à temps 3,050 s et 3,350 s. À droite l'on enregistrerait une onde monophasique positive qui culminait à temps 2,800 s donc précédait les manifestations gauches (voir figure 7).

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments.

Chez un autre sujet homme normal de 35 ans, droitier dans les mêmes conditions expérimentales, l'on a enregistré un P.E., à droite se présentant (voir figure 8) comme une onde diphasique d'abord positive puis négative



PHOTOS 3 et 4 Il s'agit de trois P.E., recueillis les deux premiers à gauche le troisième à droite d'une stimulation rotatoire de même type, mais le sujet étant couché

P.E. à droite. Le premier P.E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités l'onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d'une onde positive le maxima au temps 0,700 s. Le deuxième P.E. gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3,325 s. A droite (voir photo 5) l'on notait un P.E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0,550 s donc asynchrone des manifestations notées à gauche.

Le schéma 2 montre la place de ces manifestations entre elles et par rapport au mouvement.

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet mais en position assise et chez deux autres sujets l'un normal l'autre atteint de cholestéatome de l'oreille droite. L'on a recueilli des images évoquant un P.E., de faible voltage des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres survenant entre les secondes 3 et 4 d'une part 7 et 8

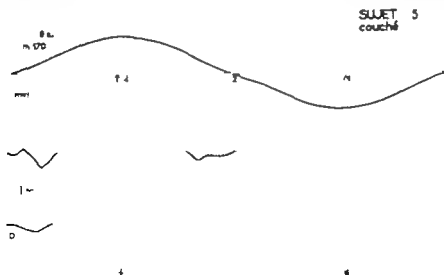


SCHÉMA 2. Ce schéma précise l'place par rapport au mouvement des trois P.E. présentés sur les photos précédentes, les deux premiers à gauche le troisième à droite

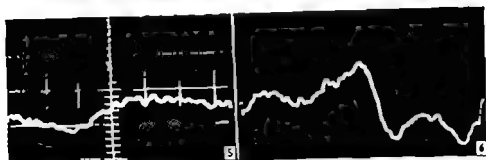


FIGURE 5 et 6. Enregistrement de deux P.E., le premier à gauche, le second à droite au cours d'une stimulation horaire symétrique de période 4 s et d'amplitude maxima 170°.

d'autre part d'un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d'un mouvement durant 11 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi-période, c'est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement, et débordant un peu sur le début de la demi-période suivante, un I.E. d'assez longue durée. Les résultats présentés en montrant la prédominance à gauche chez un gaucher. Dans l'expérience n° 2 l'enregistrement de manifestations à droite comme à gauche en début de mouvement, fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène peut-être lié à la position couchée du sujet.

2. Au cours d'une stimulation asymétrique

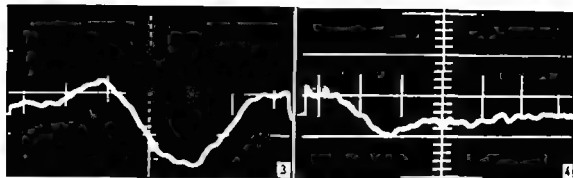
Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents, en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d'amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s, le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l'étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier assez précisément les résultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positifs dans trois cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de ces résultats qui nous paraissent probants.

Expérience n° 3 Il s'agit d'un sujet de 50 ans, vasculaire se plaignant d'acouphènes gauches, droitier. La stimulation réalisée était un mouvement symétrique horaire de période 4 s et d'amplitude maxima 170 degrés.

Nous avons ainsi enregistré deux P.E., l'un à gauche l'autre à droite. Le P.E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique. L'abord négatif puis positif l'onde négative la plus ample atteignait son maxima à 1 mps 2,000 s, les ondes positives à temps 2,050 s et 3,350 s. À droite il n'enregistrait une onde monophasique positive qui culminait à 1 mps 1,600 s ne précédait les manifestations gauches (voir figure 7).

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments.

Chez un autre sujet homme normal de 35 ans, droitier dans les mêmes conditions expérimentales, l'on a enregistré un P.E. à droite, se présentant (voir figure 8) comme une onde diphasique d'abord positive puis négative,



PHOTOS 3 et 4 Il s'agit de trois P.E., recueillis les deux premiers à gauche 1 troisième à droite d'une stimulation rotatoire de même type mais le sujet étant couché

P.E. à droite Le premier P.E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités l'onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d'une onde positive le maxima au temps 0,700 s. Le deuxième P.E. gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3,325 s. À droite (voir photo 5) l'on notait un P.E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0,550 s donc asynchrone des manifestations notées à gauche.

Le schéma 2 montre la place de ces manifestations entre elles et par rapport au mouvement.

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet mais en position assise et chez deux autres sujets l'un normal l'autre atteint de cholestéatome de l'oreille droite. L'on a recueilli des images évoquant un P.E., de faible voltage des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres survenant entre les secondes 3 et 4 d'une part 7 et 8

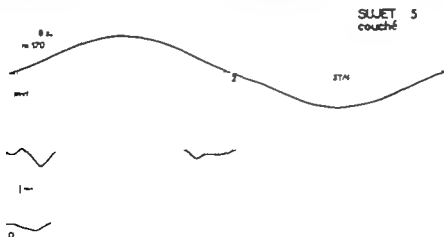
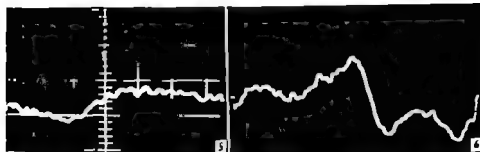


SCHÉMA 2 Ce schéma précise la place, par rapport au mouvement des trois P.E. présentés sur les photos précédentes, les deux premiers à gauche 1 troisième à droite



Figures 5 et 6. Enregistrement de deux P.E., le premier à gauche 1 second à droit cours d'un stimulus horaire symétrique de période 4 s et d'amplitude maximale 170°

d'autre part d'un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d'un mouvement durant 10 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi-période c'est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement, et débordant un peu sur le début de la demi-période suivante un P.E. d'assez longue durée. Les résultats présentés en montrent la prédominance à gauche chez un gaucher. Dans l'expérience n° 2 l'enregistrement de manifestations à droite comme à gauche en début de mouvement, fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène peut-être lié à la position couchée du sujet.

2. Au cours d'une stimulation asymétrique

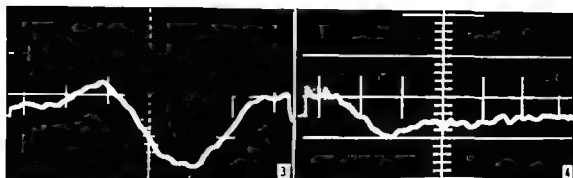
Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents, en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d'amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s, le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l'étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier assez précisément les résultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positifs dans trois cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de ces résultats qui nous paraissent probants.

Expérience n° 3 Il s'agit d'un sujet de 50 ans vasculaire se plaignant d'acouphènes gauches, droitier la stimulation réalisée était un mouvement asymétrique horaire de période 4 s et d'amplitude maximale 170 degrés.

Nous avons ainsi enregistré deux P.E., l'un à gauche l'autre à droite. Le P.E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique d'abord négative puis positive; l'onde négative la plus ample atteignait son maximum à 1 mps 2,000 s, les ondes positives à temps 2,050 s et 2,350 s. À droite il n'enregistrait une onde monophasique positive qui culminait à 1 mps 2,000 s donc précédait les manifestations gauches (voir figure 7).

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments.

Chez un autre sujet homme normal de 35 ans, droitier dans les mêmes conditions expérimentales, l'on a enregistré un P.E., à droite se présentant (voir figure 8) comme une onde diphasique d'abord positive puis négative,

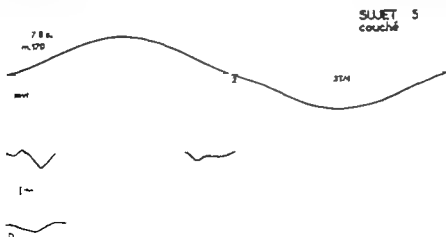


PHOTOS 3 et 4 Il s'agit de trois P.E., recueillis les deux premiers à gauche le troisième à droite, d'une stimulation à rotation de même type mais le sujet étant couché

P.E. à droite Le premier P.E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités, l'onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d'une onde positive le maxima au temps 0,700 s. Le deuxième P.E. gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3,325 s. A droite (voir photo 5) l'on notait un P.E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0,550 s, donc asynchrone des manifestations notées à gauche.

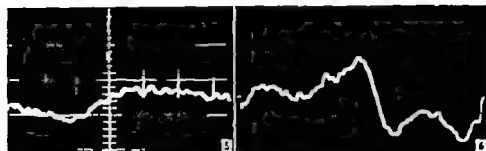
Le schéma 2 montre la place de ces manifestations entre elles et par rapport au mouvement.

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet mais en position assise et chez deux autres sujets l'un normal l'autre atteint de cholestéatome de l'oreille droite. L'on a recueilli des images évoquant un P.E., de faible voltage, des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres, survenant entre les secondes 3 et 4 d'une part 7 et 8



2

SCHEMA 2 Ce schéma précise la place par rapport au mouvement des trois P.E. présentés sur les photos précédentes, les deux premiers à gauche le troisième à droite



Figures 5 et 6. Enregistrement de deux P.E., le premier à gauche 1 second à droite au cours d'une stimulation horaire symétrique de période 4 s et d'amplitude de maxima 170°

d'autre part d'un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d'un mouvement durant 10 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi-période c'est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement et débordant un peu sur le début de la demi-période suivante un P.E. d'assez longue durée. Les résultats présentés en montrant la prédominance à gauche chez un gaucher. Dans l'expérience n° 2 l'enregistrement de manifestations à droite comme à gauche en début de mouvement fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène, peut-être lié à la position couchée du sujet.

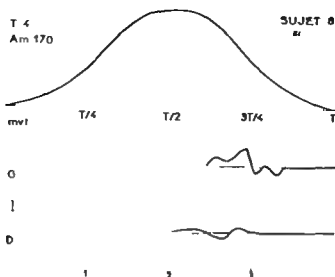
2 Au cours d'une stimulation asymétrique

Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d'amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s, le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l'étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier assez précisément les résultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positifs dans trois cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de ces résultats qui nous paraissent probants.

Expérience n° 3 Il s'agit d'un sujet de 50 ans, vasculaire se plaignant d'acouphènes gauches, droitier la stimulation réalisée était un mouvement asymétrique horaire d période 4 s et d'amplitude maxima 170 degrés.

Nous avons ainsi enregistré deux P.E., l'un à gauche l'autre à droite. Le P.E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique d'abord négative puis positive. L'onde négative la plus ample atteignait son maxima à temps 2,000 s, les ondes positives à temps 3,050 s et 3,200 s. À droite l'on enregistrait une onde monophasique positive qui culminait à temps 2,000 s donc précédait les manifestations gauches (voir figure 7).

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments. Chez un autre sujet homme normal de 20 ans, droitier dans les mêmes conditions expérimentales, l'on a enregistré un P.E. à droite se présentant (voir figure 8) comme une onde biphasique d'abord positive puis négative.



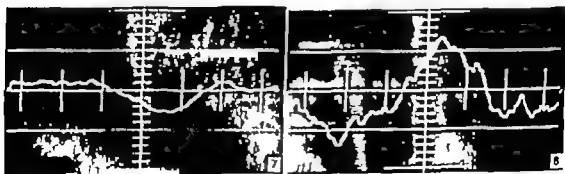
SCHEMA 3 Ce schéma précise par rapport au mouvement qui leur a donné naissance les positions respectives d. P.E. des photos précédentes, suivant l'échelle des temps.

dont les maxima d'amplitude se situaient aux temps 2,200 s et 2,550 s de la période

Il semble donc exister un P.E. survenant juste en fin d'accélération maxima bilatérale à prédominance gauche chez un sujet pathologique prédominance droite chez un droitier. Les manifestations, quand elles sont bilatérales, n'apparaissent pas comme synchrones à droite et à gauche ainsi d'ailleurs qu'il apparaissait avec l'autre type de stimulation.

A noter le nombre important de sujets étudiés chez lesquels nous n'avons obtenu aucun résultat.

Il faut noter également un aspect à savoir la disparition rapide de ces phénomènes. Ainsi chez un sujet nous avons noté sur l'écran de l'appareil un P.E. d'assez grande amplitude survenant tout à fait en fin de période lors d'une stimulation asymétrique. Techniquement nous n'avons pu en prendre une photographie et nous avons alors repris la même expérimentation suivant le même protocole en faisant cependant cent passages et non



PHOTOS 7 et 8. P.E. reçu illi à droite dont le maximum d'onde positive se sit. à t 2,900 d'une stimulation asymétrique bilatérale.

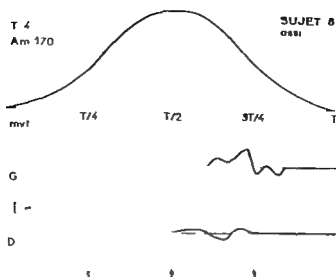
plus cinquante comme il était habituel nous n'avons plus retrouvé l'image perçue antérieurement. Le type d'appareil utilisé ne permet pas de voir comme sur d'autres, l'image du P.E. se préciser au cours des passages successifs. Il apparaît vite cependant que l'oeil expérimenté saisit au sein de l'EEG aléatoire un grapho-élément évocateur de P.E. à chacun des passages : cet examen nous a montré qu'il semble bien qu'après trente à trente-cinq passages l'image évocatrice n'apparaît plus. Il semble donc bien pour ces différentes raisons qu'il existe habitude ou fatigue et que la répétition des périodes de stimulation n'affaiblit pas la précision des résultats.

A noter enfin que l'existence ou non de troubles subjectifs ne semble pas avoir de rapports avec les résultats mentionnés.

DISCUSSION

Nous avons donc pu mettre en évidence au sein de l'activité EEG recueillie pendant une stimulation vestibulaire symétrique ou asymétrique des manifestations électriques, survenant essentiellement à l'inversion du mouvement lors d'une stimulation symétrique à l'accélération maxima lors d'une stimulation asymétrique avec un léger décalage (de 0,000 à 1 s) cependant. Le problème qui se pose est de savoir si ces potentiels électriques ne sont pas des artéfacts et s'ils sont d'origine vestibulaire. Il semble très difficile de penser que ces potentiels soient d'autre origine qu'électro-encéphalographique : leur lieu de recueil élimine une diffusion de l'ENG (électronystagmogramme) d'ailleurs recueilli également au cours de ces épreuves et d'amplitude et de forme très différentes. Il ne paraît non plus pas s'agir de myogramme ou de mécanogramme ne serait-ce que parce qu'il est peu probable d'imaginer une synchronisation aussi parfaite de tels artéfacts, au cours de cinquante stimulations répétées.

L'origine vestibulaire du phénomène est bien sûr discutable. En l'absence de lumière de bruit il ne semble pas probable qu'il s'agisse de P.E. d'origine auditive ou visuelle. Par contre nous avons écarté la possibilité d'une origine somesthésique de ces manifestations puisque le mouvement stimulus entraîne par force centrifuge un déplacement du corps par rapport au fauteuil. Peut-être certaines de nos ondes y correspondent elles-mêmes comme c'est à l'accélération maxima que nous avons le plus souvent des renseignements, c'est-à-dire à ce moment que le sujet est le moins soumis aux chocs éventuels de son corps par rapport au fauteuil. De plus, soulignons que le sujet est maintenu à la fois solidement et sans brutalité avec des coulins et que subjectivement aucune manifestation somesthésique synchrone du mouvement n'est ressentie. Nous avons aussi envisagé la possibilité d'onde d'expectative de Gray Walter d'autant que la longue durée des phénomènes recueillis avec de grandes distances électrodes-pour il s'agit d'évoquer de telles images. Mais, non seulement la région à nous avoir recueilli ces manifestations n'est pas en faveur de



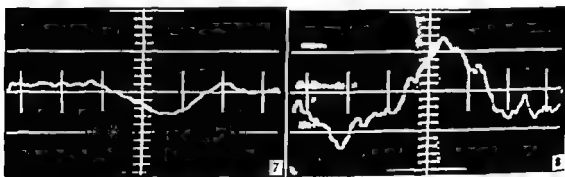
Schema 3 Ce schéma précise par rapport au mouvement qui leur a donné naissance les positions respectives des P.E. des photos précédentes, suivant l'échelle des t mps.

dont les maxima d'amplitude se situaient aux temps 2,200 s et 2,550 s de la période

Il semble donc exister un P.E. survenant juste en fin d'accélération maxima bilatérale à prédominance gauche chez un sujet pathologique prédominance droite chez un droitier. Les manifestations quand elles sont bilatérales, n'apparaissent pas comme synchrones à droite et à gauche ainsi d'ailleurs qu'il apparaissent avec l'autre type de stimulation.

A noter le nombre important de sujets étudiés chez lesquels nous n'avons obtenu aucun résultat.

Il faut noter également un aspect à savoir la disparition rapide de ces phénomènes. Ainsi chez un sujet nous avons noté sur l'écran de l'appareil un P.E. d'assez grande amplitude survenant tout à fait en fin de période lors d'une stimulation asymétrique. Techniquement nous n'avons pu en prendre une photographie et nous avons alors repris la même expérimentation suivant le même protocole en faisant cependant cent passages et non



PHOTOS 7 et 8. P.E. reçu IIII à droite dont l'm. imm. d. l'o. de po. l'ive = l'ia. A t 2,000 d'un stimulus asymétrique bilatère.

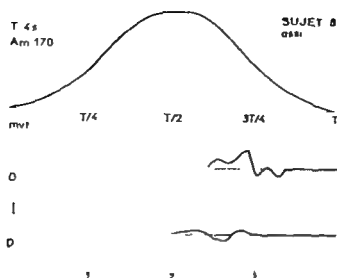
plus cinquante comme il était habituel nous n'avons plus retrouvé l'image perçue antérieurement. Le type d'appareil utilisé ne permet pas de voir comme sur d'autres, l'image du P.E. se préciser au cours des passages successifs. Il apparaît vite cependant que l'oeil expérimenté saisit au sein de l'EEG aléatoire un grapho-élément évocateur de P.E. à chacun des passages. Cet examen nous a montré qu'il semble bien qu'après trente à trente-cinq passages l'image évocatrice n'apparaît plus. Il semble donc bien pour ces différentes raisons qu'il existe habitude ou fatigue et que la répétition des périodes de stimulation n'affermît pas la précision des résultats.

A noter enfin que l'existence ou non de troubles subjectifs ne semble pas avoir de rapports avec les résultats mentionnés.

DISCUSSION

Nous avons donc pu mettre en évidence au sein de l'activité EEG recueillie pendant une stimulation vestibulaire symétrique ou asymétrique des manifestations électriques, survenant essentiellement à l'inversion du mouvement lors d'une stimulation symétrique à l'accélération maxima lors d'une stimulation asymétrique avec un léger décalage (de 0,500 à 1 s) cependant. Le problème qui se pose est de savoir si ces potentiels électriques ne sont pas des artéfacts et s'ils sont d'origine vestibulaire. Il semble très difficile de penser que ces potentiels soient d'autre origine qu'électro-encéphalographiques. Leur lieu de recueil élimine une diffusion de l'ENG (électronystagmogramme) d'ailleurs recueilli également au cours de ces épreuves et d'amplitude et de forme très différentes. Il ne paraît non plus pas s'agir de myogramme ou de mécanogramme ne serait-ce que parce qu'il est peu loisible d'imaginer une synchronisation aussi parfaite de tels artéfacts, au cours de cinquante stimulations répétées.

L'origine vestibulaire du phénomène est bien sûr discutable. En l'absence de lumière de bruit, il ne semble pas probable qu'il s'agisse de P.E. d'origine auditive ou visuelle. Par contre nous avons évoqué la possibilité d'une origine somesthésique de ces manifestations puisque le mouvement stimulus entraîne, par force centrifuge un déplacement du corps par rapport au fauteuil. Peut être certaines de nos ondes y correspondent elles mais comme il est à l'accélération maxima que nous avons le plus souvent des renseignements, c'est au contraire à ce moment que le sujet est le moins soumis aux chocs éventuels de son corps par rapport au fauteuil. De plus, soulignons que le sujet est maintenu à la fois solidement et sans brutalité avec des courroies et que subjectivement aucune manifestation somesthésique synchrone du mouvement n'est ressentie. Nous avons aussi envisagé la possibilité d'onde d'expectative de Gray Walter d'autant que la longue durée des phénomènes recueillis avec de grandes distances électrodes pouvait faire évoquer de telles images. Mais, non seulement la région où nous avons recueilli ces manifestations n'est pas en faveur de



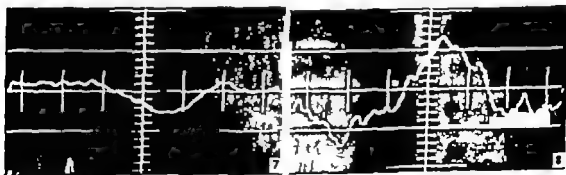
SCHEMA 3 Ce schéma précis par rapport au mouvement qui leur a donné naissance, les positions respectives des P.E. des photos précédentes, suivant l'échelle des temps.

dont les maxima d'amplitude se situaient aux temps 2,200 s et 2,550 s de la période

Il semble donc exister un P.E. survenant juste en fin d'accélération maxima bilatéral à prédominance gauche chez un sujet pathologique prédominance droite chez un droitier. Les manifestations, quand elles sont bilatérales, n'apparaissent pas comme synchrones à droite et à gauche ainsi d'ailleurs qu'il apparaissait avec l'autre type de stimulation.

A noter le nombre important de sujets étudiés chez lesquels nous n'avons obtenu aucun résultat.

Il faut noter également un aspect à savoir la disparition rapide de ces phénomènes. Ainsi chez un sujet nous avons noté sur l'écran de l'appareil un P.E. d'assez grande amplitude survenant tout à fait en fin de période lors d'une stimulation asymétrique. techniquement nous n'avons pu en prendre une photographie et nous avons alors repris la même expérimentation suivant le même protocole en faisant cependant cent passages et non



PHOTOS 7 et 8 P.E. recu illi à droite d'nt l' maximum d' l'nd possi se situe à 2,900 d'un stimulation symétrique bilatère

plus cinquante comme il était habituel nous n'avons plus retrouvé l'image perçue antérieurement. Le type d'appareil utilisé ne permet pas de voir comme sur d'autres, l'image du P.E. se préciser au cours des passages successifs. Il apparaît vite cependant que l'oeil expérimenté saisit au sein de l'EEG aléatoire un grapho-élément évocateur de P.E. à chacun des passages. Cet examen nous a montré qu'il semble bien qu'après trente à trente-cinq passages l'image évocatrice n'apparaît plus. Il semble donc bien pour ces différentes raisons qu'il existe habitude, ou fatigue et que la répétition des périodes de stimulation n'affermît pas la précision des résultats.

A noter enfin que l'existence ou non de troubles subjectifs ne semble pas avoir de rapports avec les résultats mentionnés.

DISCUSSION

Nous avons donc pu mettre en évidence au sein de l'activité EEG recueillie pendant une stimulation vestibulaire symétrique ou asymétrique des manifestations électriques, survenant essentiellement à l'inversion du mouvement lors d'une stimulation symétrique à l'accélération maxima lors d'une stimulation asymétrique avec un léger décalage (de 0,500 à 1 s) cependant. Le problème qui se pose est de savoir si ces potentiels électriques ne sont pas des artefacts et s'ils sont d'origine vestibulaire. Il semble très difficile de penser que ces potentiels soient d'autre origine qu'électro-encéphalographiques. Leur lieu de recueil élimine une diffusion de l'ENG (électro-nystagmogramme) d'ailleurs recueilli également au cours de ces épreuves et d'amplitude et de forme très différentes. Il ne paraît non plus pas s'agir de myogramme ou de mécano-gramme ne serait-ce que parce qu'il est peu loisible d'imaginer une synchronisation aussi parfaite de tels artefacts, au cours de cinquante stimulations répétées.

L'origine vestibulaire du phénomène est bien sûr discutable. En l'absence de lumière de bruit il ne semble pas probable qu'il s'agisse de P.E. d'origine auditive ou visuelle. Par contre nous avons évoqué la possibilité d'une origine somesthésique de ces manifestations puisque le mouvement si brutal entraîne par force centrifuge un déplacement du corps par rapport au fauteuil. Peut-être certaines de nos ondes y correspondent-elles mais comme il est à l'accélération maxima que nous avons le plus souvent des renseignements, c'est au contraire à ce moment que le sujet est le moins soumis aux chocs éventuels de son corps par rapport au fauteuil. De plus, soulignons que le sujet est maintenu à la fois solidement et sans brutalité avec des coussins et que subjectivement aucune manifestation somesthésique synchrone du mouvement n'est ressentie. Nous avons aussi envisagé la possibilité d'onde d'expectative de Gray Walter d'autant que la longue durée des phénomènes recueillis avec de grandes distances électrodes pouvait faire évoquer de telles images. Mais, non seulement la région où nous avons recueilli ces manifestations n'est pas en faveur de

telles ondes E, mais surtout nous avons déjà insisté sur les phénomènes d'habituation de la réponse alors qu'au contraire l'onde d'expectative demande un apprentissage, se précise progressivement, et nécessite du sujet un effort d'attention et une situation psychologique très différents de ce qui était demandé à nos sujets.

Un point mérite d'être souligné et pose un problème c'est celui de la forme de l'amplitude de la durée de ces potentiels, et du lieu où ils sont recueillis. Si en effet l'amplitude maxima de l'onde négative est de 30 microvolts nous avons été frappés par la durée de ces manifestations, atteignant jusqu'à 400 et même près de 500 millisecondes. Il s'agit donc de potentiels de longue durée par rapport aux P.E. d'origine auditive visuelle ou somesthésique. Il ne nous semble par contre pas possible de tirer de *déduction de leur morphologie et de leur topographie*. Nos études sont beaucoup trop fragmentaires et isolées pour permettre une interprétation quelconque à ce sujet et l'on sait que la forme des P.E. varie suivant l'endroit où ils sont recueillis alors qu'ils semblent s'étendre largement sur le cuir chevelu ; or nos dérivations ne permettent guère de préciser une localisation. Il faut seulement souligner deux points :

— tout d'abord nous n'avons jamais recueilli de telles manifestations que dans les dérivations temporo-occipitales alors que l'analyse de la dérivation temporale-vertex ne montrait pas d'image évoquant un P.E. On pourrait donc penser qu'elles sont à leur maximum dans la région temporo-occipitale.

— ensuite nous avons retenu la très nette prédominance droite chez le droitier et gauche chez le gaucher de ces images chez le sujet normal.

C'est donc en fait surtout des questions que nous nous posons et des directions de travail que nous envisageons. Si nous croyons avoir pu isoler des P.E. d'origine vestibulaire grâce à un type de stimulation originale la complexité des phénomènes nous apparaît d'autant que ces manifestations sont bien loin d'être constantes et nécessitent un gros travail d'analyse pour être isolées et individualisées. Du point de vue neurophysiologique il paraîtrait nécessaire de préciser en fonction du mouvement stimulus et de la position du sujet quelles sont les variations morphologiques de ces potentiels suivant leur topographie précise. Du point de vue clinique en possession de telles précisions les modifications de ces réponses évoquées chez le sujet pathologique devraient amener d'utiles renseignements.

CONCLUSION

Il paraît possible d'isoler au sein de l'activité électrique cérébrale des P.E. d'origine vestibulaire. Ceux-ci surviennent à des moments bien précis au cours de stimulations périodiques soit symétriques, soit asymétriques. Ils ne sont pas constants. Ils semblent prédominer à droite chez le droitier à gauche chez le gaucher et sont recueillis dans la région temporo-occipitale.

D. G. F. ■ In 3 Allé d'I.R. bel au
Strasbourg France

THE POSSIBLE VALUE OF SODIUM FLUORIDE FOR INACTIVATION OF THE OTOSCLEROTIC BONE LESION

Experimental and Clinical Studies

G. E. SHAMBAUGH JR (Prof of Otolaryngology) and A. PETROVIC (Asst
Prof and Dir of Tissue Culture Laboratory) Northwestern University
Chicago III., U.S.A.

The opportunity to follow many patients with otosclerosis by repeated hearing tests extending over 20 years or more has led to revised concepts of the natural course of this common disease and the hope that it might be possible to influence this natural course by large doses of sodium fluoride.

Theoretical Considerations

In 96 patients with bilateral stapedial otosclerosis who had undergone fenestration of one ear Shambaugh (1963) noted that in 96% of the patients the conductive component of the hearing loss in the unoperated ear showed no significant increase after 17 to 20 years. This is not at all surprising for classical fenestration was rarely advised before stapes fixation was complete, and once the stapes is firmly ankylosed, further enlargement of the otosclerotic lesion would not be expected to increase the already maximum conductive loss. More interesting was the progress of the sensori-neural component of the hearing loss, for most of these patients with advanced otosclerosis who underwent fenestration surgery had some degree of cochlear deterioration, presumably due to the otosclerotic process. In 77% of the 96 patients followed for 17 to 20 years there was a significant increase in the sensori-neural component of the hearing loss in the unoperated ear. This, too, is not surprising for progressive enlargement of the otosclerotic lesion might be expected to involve more of the wall of the cochlea. While the exact mechanism of the cochlear deterioration in otosclerosis is not generally agreed upon, the recent work of Rüedi (1964) supported by Altman, Hornfeld & Shea (1966) suggests impaired function of the stria vascularis due to altered circulation as a result of an active stria-otosclerotic lesion reaching the endosteum of the cochlea. With this in mind, the finding by Shambaugh that 23% of the patients followed for 17 to 20 years showed no increased sensori-neural loss is surprising. It is more surprising when one learns that two of these patients had far

Contributed to the 63th Birthday Volume for Professor Fritz Zöllner

This research was supported by grant No. ERO1 XBO 2671-04 from the Division of Neurological Diseases and Blindness, the National Institutes of Health, and the U.S. Public Health Service

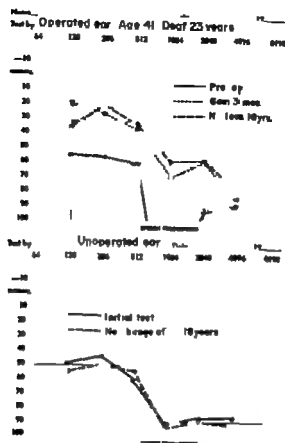


FIG 1 Patient with bilateral stapes ankylosis and cochlear otosclerosis with maintained stable level of hearing in operated and unoperated ear after 18 years, indicating spontaneous maturation and inactivation of the causative otosclerotic lesion. The upper audiogram shows the improvement in the operated ear fully maintained for 18 years after classical fenestration. Lower audiogram shows the 18-year curve in the unoperated ear at the first examination (solid line) and after 18 years. (From Fig 12, *Course of Clinical Otosclerosis*, Shambaugh, *Arch Otol* 78:509 (1963).)

advanced cochlear deterioration when first seen, yet no increase in this cochlear loss in the ensuing 17 to 20 years (Fig 1). The most likely explanation for the stabilization of the hearing in these patients is that the causative otosclerotic bone lesion had matured, recalcified and become inactive.

Rüedi & Spoendlin (1957) Judging the activity of the otosclerotic lesion by its cellularity, vascularity and connective tissue spaces compared to its content of bone trabeculae noted that while active and inactive foci can be found at any time of life, very highly active foci are more frequent in younger individuals while foci of low activity are somewhat more frequent in older individuals. Further evidence that there appears to be a slight natural tendency for the otosclerotic bone lesion to mature and become less active is suggested by Guild's study of temporal bones examined routinely at autopsy. He found a focus of otosclerosis in less than 0.6% of children under 5 with a steady increase in incidence until between ages 30 to 50, 9.7% of white males and 18.5% of white females had the disease in one or both temporal bones. However, in only 10% of the 81 ears with

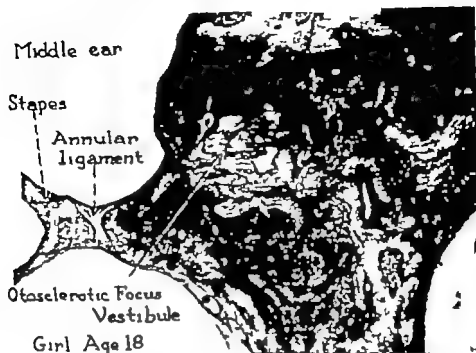


FIG. 2. Girl of 18 with small, inactive recalcified inactive focus of otosclerosis in the stapes. Such focus with density equal to that of the normal labyrinthine capsule would not be detected by polytomography. It is not known whether such focus might later become reactivated by pregnancy or other unknown factors. (From Fig. 233, p. 432, *Surgery of the Ear*.)

Otosclerosis in his series had the focus caused ankylosis of the stapes. This means that in the great majority of cases the otosclerotic bone lesion, after a variable period of initial enlargement, matures and becomes inactive or attains such reduced activity that it never reaches the oval window during the life of the individual (Fig. 2).

From these clinical observations and histologic studies, the conclusion appears to be justified. *The bony lesion of otosclerosis has a slight natural tendency toward maturation and inactivation.*

The clinician must keep in mind that the name "otosclerosis" is completely misleading. Actually the active cellular vascular stage of this disease of the labyrinthine capsule consists of bone that is softer, less dense and with less calcium content than the normal endochondral capsular bone that it replaces. The disease is an "otoporosis" more than "otosclerosis." The more apt name otospongiosis as proposed by Siebenmann (1912) describes the actively enlarging stage of the disease while the name otosclerosis might better be reserved for the mature recalcified inactive stage. However the traditional name will probably continue to be used for all stages of the disease.

The otosclerotic bone lesion has been compared by Bast (1933) and

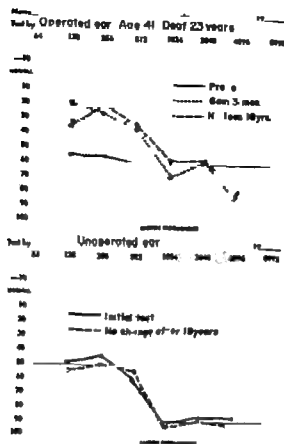


FIG 1 Patient with bilateral stapes ankylosis and cochlear otosclerosis with maintained stable level of hearing in operated and unoperated ear after 18 years, indicating spontaneous maturation and inactivation of the causative otosclerotic lesion. The upper audiogram shows the improvement in the operated ear fully maintained for 18 years after classical fenestration. Lower audiogram shows the air curve in the unoperated ear at the first examination (solid line) and after 18 years (From Fig 12, Course of Clinical Otosclerosis Shambaugh, *Arch Otol* 78:509 (1963))

advanced cochlear deterioration when first seen yet no increase in this cochlear loss in the ensuing 17 to 20 years (Fig 1). The most likely explanation for the stabilization of the hearing in these patients is that the causative otosclerotic bone lesion had matured, recalcified and become inactive.

Ruedi & Spoendlin (1957) judging the activity of the otosclerotic lesion by its cellularity, vascularity and connective tissue spaces compared to its content of bone trabeculae noted that while active and inactive foci can be found at any time of life, very highly active foci are more frequent in younger individuals, while foci of low activity are somewhat more frequent in older individuals. Further evidence that there appears to be a slight natural tendency for the otosclerotic bone lesion to mature and become less active is suggested by Guild's study of temporal bones examined routinely at autopsy. He found a focus of otosclerosis in less than 0.6% of children under 5, with a steady increase in incidence until between ages 30 to 50, 9.7% of white males and 18.5% of white females had the disease in one or both temporal bones. However, in only 10% of the 81 ears with

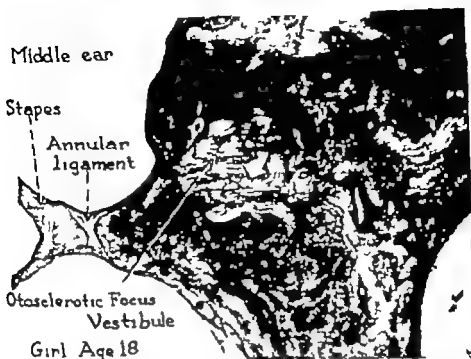


FIG. 2. Girl of 18 with small, mature recalcified focus of otosclerosis in the middle ear. Such focus with density equal to that of the normal labyrinthine capsule would not be detected by polytomography. It is not known whether such focus might later become resorbed by pregnancy or other unknown factors. (From Fig. 228, p. 423, *Surgery of the Ear*.)

otosclerosis in his series had the focus caused ankylosis of the stapes. This means that in the great majority of cases the otosclerotic bone lesion, after a variable period of initial enlargement, matures and becomes inactive or attains such reduced activity that it never reaches the oval window during the life of the individual (Fig. 2).

From these clinical observations and histologic studies, the conclusion appears to be justified. *The bone lesion of otosclerosis has a slight natural tendency toward maturation and inactivation.*

The clinician must keep in mind that the name "otosclerosis" is completely misleading. Actually the active, cellular vascular stage of this disease of the labyrinthine capsule consists of bone that is softer, less dense and with less calcium content than the normal endochondral capsular bone that it replaces. The disease is an "otoporosis" more than "otosclerosis." The more apt name otospongiosis as proposed by Siebenmann (1912) describes the actively enlarging stage of the disease while the name otosclerosis might better be reserved for the mature recalcified inactive stage. However the traditional name will probably continue to be used for all stages of the disease.

The otosclerotic bone lesion has been compared by Bass (1933) and

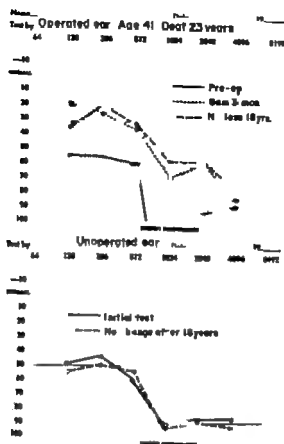


FIG 1 Patient with bilateral stapes kylosis and cochlear sclerosis with maintained stable level of hearing in operated and unoperated ear after 18 years, indicating spontaneous maturation and inactivation of the causative otosclerotic lesion. The upper audiogram shows the improvement in the operated ear fully maintained for 18 years after bilateral fenestration. Lower audiogram shows the air curve in the unoperated ear at the first examination (solid line) and after 18 years (From Fig 12, Course of Clinical Otosclerosis, Shambaugh, *Arch Otol* 8:500 (1963))

advanced cochlear deterioration when first seen yet no increase in this cochlear loss in the ensuing 10 to 20 years (Fig 1). The most likely explanation for the stabilization of the hearing in these patients is that the causative otosclerotic bone lesion had matured, recalcified and become inactive.

Rüedi & Spöndlin (1957) judging the activity of the otosclerotic lesion by its cellularity, vascularity and connective tissue spaces compared to its content of bone trabeculae noted that while active and inactive foci can be found at any time of life, very highly active foci are more frequent in younger individuals, while foci of low activity are somewhat more frequent in older individuals. Further evidence that there appears to be a slight natural tendency for the otosclerotic bone lesion to mature and become less active is suggested by Guild's study of temporal bones examined routinely at autopsy. He found a focus of otosclerosis in less than 0.6% of children under 5, with a steady increase in incidence until between ages 30 to 50, 9.7% of white males and 18.5% of white females had the disease in one or both temporal bones. However, in only 10% of the 81 ears with

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwarze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purves, 1962). In a few patients, fading of the Schwarze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Valvassori (1965) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 52 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori-neural loss suspected to be the result of cochlear otosclerosis. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Valvassori, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambaugh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 46 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule, treated with sodium fluoride and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 19 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were 6 cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 5 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets.

In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

Anson to callus bone after fracture. It has also been compared to Paget's disease of bone (Mayer 1917). Callus at first consists of soft spongy cellular vascular new bone, that later on becomes denser as calcium is deposited. Early callus thus resembles the early active otosclerotic stage of otosclerosis, while mature callus resembles the mature recalcified inactive stage of otosclerosis. But here the analogy stops, for the maturation of callus is an orderly progressive process, whereas the maturation of an active otosclerotic lesion occurs erratically the same ear often showing areas of high activity with adjacent areas of lesser activity. In all probability judging by the clinical observation of patients with otosclerosis whose hearing loss stabilizes for a while, then again becomes progressively worse a mature or inactive focus may become reactivated by factors as yet unknown although pregnancy appears to be one of these factors.

Paget's disease of bone consists of irregularly arranged lamellae of new bone that is metabolically very active with much cellular activity of osteoblasts and osteoclasts. While the thickness of the affected bone is increased to a considerable degree its density and total calcium content is less than the normal bone that it replaces. It resembles in its histologic structure the active otosclerotic stage of otosclerosis but differs in that it lacks any tendency toward spontaneous maturation and inactivation.

Otosclerosis might be said to occupy a mid position between Paget's disease where there is no tendency toward recalcification and a return to normal bone density and callus after fracture where there is an orderly maturation and solidification accompanied by reduced remodelling activity.

The hope that the active stage of otosclerosis might be influenced by large doses of sodium fluoride was prompted by recent reports of a favorable effect of this drug on the symptoms and calcium balance of Paget's disease (Purves, 1962) and osteoporosis (Rich & Ensick, 1961). The mode of action of the fluoride in these conditions has not been defined, although it is known that the fluoride ion replaces the hydroxy ion of the hydroxy apatite crystals of teeth and bone, and that the resulting fluorapatite is less soluble than the hydroxyapatite of normal bone (Arnold 1960). It is also known that fluorine once deposited in bone remains for the life of the individual so that there is a steady increase in the fluorine content of the bones of the skeleton from childhood to old age (Smith Gardner & Hodge, 1963). The rate of increase depends upon the intake of fluorine in water and food (or by deliberate medication) and upon the metabolic activity of the bone being most rapid during the formation of the teeth and least rapid when the tooth attains its full growth and development.

Clinical Studies

At the beginning of my investigation the modest dosage of 30 mgm of sodium fluoride daily divided into three doses of 10 mgm each was pre-

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwartze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purves, 1962). In a few patients, fading of the Schwartze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Valvassori (1963) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 57 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori-neural loss suspected to be the result of cochlear otosclerosis. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil, believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori-neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Valvassori, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambaugh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 46 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule treated with sodium fluoride, and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case, after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 19 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were 7 cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 5 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets. In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

Anson to callus bone after fracture. It has also been compared to Paget's disease of bone (Mayer 1917). Callus at first consists of soft spongy cellular vascular new bone that later on becomes denser as calcium is deposited. Early callus thus resembles the early active otoporotic stage of otosclerosis, while mature callus resembles the mature recalcified inactive stage of otosclerosis. But here the analogy stops, for the maturation of callus is an orderly progressive process, whereas the maturation of an active otosclerotic lesion occurs erratically, the same ear often showing areas of high activity with adjacent areas of lesser activity. In all probability judging by the clinical observation of patients with otosclerosis whose hearing loss stabilizes for a while then again becomes progressively worse, a mature or inactive focus may become reactivated by factors as yet unknown although pregnancy appears to be one of these factors.

Paget's disease of bone consists of irregularly arranged lamellae of new bone that is metabolically very active with much cellular activity of osteoblasts and osteoclasts. While the thickness of the affected bone is increased to a considerable degree, its density and total calcium content is less than the normal bone that it replaces. It resembles in its histologic structure the active "otoporotic" stage of otosclerosis but differs in that it lacks any tendency toward spontaneous maturation and inactivation.

Otosclerosis might be said to occupy a mid position between Paget's disease where there is no tendency toward recalcification and a return to normal bone density and callus after fracture where there is an orderly maturation and solidification accompanied by reduced remodelling activity.

The hope that the active stage of otosclerosis might be influenced by large doses of sodium fluoride was prompted by recent reports of a favorable effect of this drug on the symptoms and calcium balance of Paget's disease (Purves, 1962) and osteoporosis (Rich & Ensick 1961). The mode of action of the fluoride in these conditions has not been defined although it is known that the fluoride ion replaces the hydroxy ion of the hydroxy apatite crystals of teeth and bone, and that the resulting fluorapatite is less soluble than the hydroxyapatite of normal bone (Arnold 1960). It is also known that fluorine once deposited in bone remains for the life of the individual so that there is a steady increase in the fluorine content of the bones of the skeleton from childhood to old age (Smith, Gardner & Hodge 1963). The rate of increase depends upon the intake of fluorine in water and food (or by deliberate medication) and upon the metabolic activity of the bone, being most rapid during the formation of the teeth and least rapid when the tooth attains its full growth and development.

Clinical Studies

At the beginning of my investigation the modest dosage of 30 mgm of sodium fluoride daily divided into three doses of 10 mgm each was pre-

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwartze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purves, 1962). In a few patients, fading of the Schwartze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Vairaasori (1965) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 52 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori-neural loss suspected to be the result of cochlear otosclerosis. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil, believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori-neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Vairaasori, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambaugh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 46 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule, treated with sodium fluoride and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case, after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 19 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were 7 cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 5 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets.

In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

Anson to callus bone after fracture. It has also been compared to Paget's disease of bone (Mayer 1917). Callus at first consists of soft spongy cellular vascular new bone, that later on becomes denser as calcium is deposited. Early callus thus resembles the early active otoporotic stage of otosclerosis, while mature callus resembles the mature recalcified inactive stage of otosclerosis. But here the analogy stops, for the maturation of callus is an orderly progressive process, whereas the maturation of an active otosclerotic lesion occurs erratically, the same ear often showing areas of high activity with adjacent areas of lesser activity. In all probability judging by the clinical observation of patients with otosclerosis whose hearing loss stabilizes for a while, then again becomes progressively worse, a mature or inactive focus may become reactivated by factors as yet unknown, although pregnancy appears to be one of these factors.

Paget's disease of bone consists of irregularly arranged lamellae of new bone that is metabolically very active with much cellular activity of osteoblasts and osteoclasts. While the thickness of the affected bone is increased to a considerable degree its density and total calcium content is less than the normal bone that it replaces. It resembles in its histologic structure the active "otoporotic" stage of otosclerosis but differs in that it lacks any tendency toward spontaneous maturation and inactivation.

Otosclerosis might be said to occupy a mid position between Paget's disease where there is no tendency toward recalcification and a return to normal bone density and callus after fracture where there is an orderly maturation and solidification accompanied by reduced remodelling activity.

The hope that the active stage of otosclerosis might be influenced by large doses of sodium fluoride was prompted by recent reports of a favorable effect of this drug on the symptoms and calcium balance of Paget's disease (Purves, 1962) and osteoporosis (Rich & Ensick 1961). The mode of action of the fluoride in these conditions has not been defined although it is known that the fluoride ion replaces the hydroxyl ion of the hydroxyapatite crystals of teeth and bone, and that the resulting fluorapatite is less soluble than the hydroxyapatite of normal bone (Arnold 1960). It is also known that fluorine once deposited in bone remains for the life of the individual so that there is a steady increase in the fluorine content of the bones of the skeleton from childhood to old age (Smith, Gardner & Hodge, 1963). The rate of increase depends upon the intake of fluorine in water and food (or by deliberate medication) and upon the metabolic activity of the bone, being most rapid during the formation of the teeth and least rapid when the tooth attains its full growth and development.

Clinical Studies

At the beginning of my investigation the modest dosage of 30 mgm of sodium fluoride daily divided into three doses of 10 mgm each was pre-

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwartze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purver, 1962) in a few patients. Fading of the Schwartze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Varrassi (1965) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 52 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori neural loss suspected to be the result of cochlear otosclerosis. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil, believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori-neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Varrassi, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambagh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 48 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule treated with sodium fluoride and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case, after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 10 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were 7 cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 4 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets. In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

We are now using a four fold increase in the medication with 120 mgm daily for six months. Skeletal surveys are being made by conventional radiography before and after receiving this larger dose to detect any increased density of the bones of the skeleton as a whole.

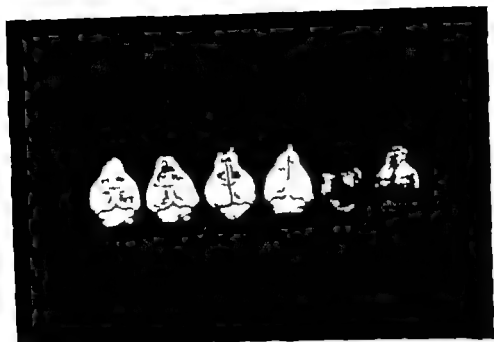
Experimental Investigations

The influence of sodium fluoride on the calcification of young bone and of callus bone after fracture has been studied in white rats where litter mates with identical heredity, age, diet and environment are available as controls (Petrovic & Shambaugh, 1966). Tetracycline labelling was used to measure calcium deposition during the experiments by administering tetracycline any new calcification of bone will incorporate this antibiotic rendering this part of the bone fluorescent to ultraviolet light. First the action of sodium fluoride on bone resorption was measured by giving tetracycline to the lactating mother for the first three days after parturition (Previous experiments had shown that the antibiotic passes through the mammary gland). The tetracycline to the mother was discontinued and the baby rats were injected with varying doses of sodium fluoride daily for 3 to 14 days. The baby rats were then sacrificed and certain bones removed and examined for fluorescence. A stronger ultraviolet induced fluorescence was observed in the sodium fluoride treated rats than in the controls, indicating *reduced resorption of bone as a result of sodium fluoride*.

Similar experiments were performed giving tetracycline and sodium fluoride at the same time. Here again there was increased fluorescence in the bones of the treated rats than in the controls indicating a *promoting effect of fluoride* on calcium deposition in young bone (Fig. 3). This could be partly the result of reduced resorption in the remodelling of bone but since the observed fluorescence was greater than in the first experiment there appears to be a two-fold effect: a depression or retardation of bone resorption, probably related to the greater insolubility of fluor-

FIG. 3. Calvarium of litter mates, infant rat whose lactating mother received Tetracycline for first 3 days following birth followed by Sodium Fluoride. The four rats on the left. The two controls on the right show only slight fluorescence indicating light calcium deposition. The two calvaria in the middle are of rat receiving a weak daily dose of Sodium Fluoride, 0.002 mgm daily for five days. Three days after cessation, the litter was sacrificed. The two calvaria on the left received a stronger dose of Sodium Fluoride of 0.05 mgm daily for 11 days. The more intense fluorescence of the middle two calvaria indicates great calcium deposition with the smaller dose of Sodium Fluoride.

FIG. 4. Bone callus following experimental fracture of the tibia and fibula of three week old rats. The controls in the upper row marked by the cross received tap water only. The lower row received mgm of Sodium Fluoride per liter added to tap water. All animals received Tetracycline. The greater yellow fluorescence of those receiving Fluoride in their drinking water indicates increased calcium deposition in all areas due at least partly to inhibition of bone resorption by Sodium Fluoride.



apatite than the hydroxyapatite that it replaces—and an increase of calcium deposition.

In vitro studies of explants of parietal baby rat bone whose mother had received tetracycline cultured in the presence of minute amounts of sodium fluoride showed greater remaining tetracycline fluorescence after 8 days of culture than the controls with no fluoride added to the culture medium. This was interpreted as decreased bone resorption under the influence of sodium fluoride (Petrovic & Shambaugh, 1966).

Because of certain histologic resemblances between callus formation after fracture and the active or porotic stage of otosclerosis, tetracycline was given to three-week-old rats with fractures of the tibia and fibula, half the litter being given water to which sodium fluoride had been added, while the controls were given tap water. The callus of the rats receiving sodium fluoride showed definitely increased fluorescence compared to the controls, indicating acceleration of mineralization as a result of the drug. It was observed that demineralization of the leg bones near the site of fracture precedes the healing of the fracture by calcification of the callus. In the fluoride treated rats, a rather marked reduction in the bone resorption adjacent to the fracture line was observed, again demonstrating the retarding effect of sodium fluoride on bone resorption (Figs. 3 and 4).

In all of these experiments, the dosage of fluoride required for the maximum promoting effect on calcification of young bone and callus was critical. Too small doses had little effect; too large doses that approached the lethal dose had the opposite effect—a decrease in calcification probably due to toxicity to the animal as a whole. The range between the smallest dose having a promoting effect on calcification and the toxic dose retarding calcification was large, nearly 100-fold. This indicates a relatively large margin of safety in administering this potentially toxic substance.

Cortical skeletal bone from the external auditory meatus, normal endochondral bone from the stapedial crura, and otosclerotic bone from the footplate of the tapes were removed at operation in order to determine the fluoride content as a function of age, sex, rapidity and duration of otosclerotic evolution, and degree of otosclerosis. These studies were made both in untreated patients and in patients who have received large doses of NaF prior to operation. The first results obtained in our laboratory by Miss Gabriell Linck (fluoride/weight, fluoride/calcium) show not only a higher fluorine content of otosclerotic bone compared with normal bone, but also a larger ratio of fluorine to calcium in a mature otosclerotic focus when compared with normal bone. This can be explained by the increased metabolic activity of otosclerotic compared to normal bone.

CONCLUSIONS

1. The otosclerotic bone lesion in its actively enlarging stage consists of one or more areas of *otoporosis*.

apatite than the hydroxyapatite that it replaces—and an increase of calcium deposition.

In vitro studies of explants of parietal baby rat bone whose mother had received tetracycline cultured in the presence of minute amounts of sodium fluoride showed greater remaining tetracycline fluorescence after 8 days of culture than the controls with no fluoride added to the culture medium. This was interpreted as decreased bone resorption under the influence of sodium fluoride (Petrovic & Shambaugh, 1956).

Because of certain histologic resemblances between callus formation after fracture and the active otoporotic stage of otosclerosis, tetracycline was given to three-week-old rats with fractures of the tibia and fibula, half the litter being given water to which sodium fluoride had been added, while the controls were given tap water. The callus of the rats receiving sodium fluoride showed definitely increased fluorescence compared to the controls, indicating acceleration of mineralization as a result of the drug. It was observed that demineralization of the leg bones near the site of fracture precedes the healing of the fracture by calcification of the callus. In the fluoride treated rats, a rather marked reduction in the bone resorption adjacent to the fracture line was observed, again demonstrating the retarding effect of sodium fluoride on bone resorption (Figs. 3 and 4).

In all of these experiments the dosage of fluorine required for the maximum promoting effect on calcification of young bone and callus was critical. Too small doses had little effect; too large doses that approached the fatal dose had the opposite effect—a decrease in calcification probably due to toxicity to the animal as a whole. The range between the smallest dose having a promoting effect on calcification and the toxic dose retarding calcification was large, nearly 100-fold. This indicates a relatively large margin of safety in administering this potentially toxic substance.

Cortical skeletal bone from the external auditory meatus, normal endochondral bone from the stapedial crura, and otosclerotic bone from the footplate of the stapes were removed at operation in order to determine the fluoride content as a function of age, sex, rapidity and duration of otosclerotic evolution, and degree of otosclerosis. These studies were made both in untreated patients and in patients who have received large doses of NaF prior to operation. The first results obtained in our laboratory by Vilas Gabrielle Linck (fluoride/weight fluoride/calcium) show not only a higher fluorine content of otosclerotic bone compared with normal bone, but also a larger ratio of fluorine to calcium in a mature otosclerotic focus when compared with normal bone. This can be explained by the increased metabolic activity of otosclerotic compared to normal bone.

CONCLUSIONS

1. The otosclerotic bone lesion in its actively enlarging stage consists of one or more areas of *otoporosis*.

of glycogen in the outer hair cells decreased in step with the cellular degeneration caused by the arsenic, while the amount in the inner hair cells in the basal turn, which is very small under normal conditions, increased with increasing cellular degeneration. In the ganglion cells of the spiral ganglion the glycogen content increased very considerably in connection with arsenic poisoning, and at the same time there was a change in the glycogen pattern in the cells.

To supplement the observations on the presence of glycogen in adult animals, the glycogen content in foetuses of albino rats was investigated in the present study. No such studies appear to have been performed previously.

A brief review of the embryology of the ear will be conducive to the understanding of what follows.

In the 3rd week of foetal life the otic placode, an epithelial thickening of the ectoderm, forms in man. This placode sinks down possibly by growth of its edges, and during the period between the 3rd and 4th week it becomes a cyst, the otocyst, which is first connected with the surface of the foetus, from which it is soon cut off. The otocyst rapidly develops into an upper part (*pars vestibularis*) and a lower part (*pars cochlearis*). From this cyst develops not only the membranous labyrinthine organ but also the neurons of the eighth-nerve system.

Phylogenetically the vestibular part, i.e. the semicircular canals and utricle is older. Although the vestibular part and cochlear part are formed at approximately the same time the vestibular part is ahead, this section of the labyrinth being functionally ripe (at least judging by the anatomical appearances) before the cochlear part. Moreover the ganglion of Scarpa has differentiated before the spiral ganglion.

The cochlear duct forms as a saccular prominence on the saccule. It rapidly grows independently as a tortuous canal with 2 turns, and the communication with the saccule constricts to a canal, the *ductus reuniens*.

The oldest part of the cochlear duct is the basal turn, the youngest the apical turn. In the mesenchyme surrounding the cochlear duct absorption leads to breakdown of cells, giving rise to a cavity above and below the cochlear duct, i.e. the *scala vestibuli* and the *scala tympani*. In other words, the cochlear duct or the *scala media*, is of a purely ectodermal origin. Its wall is lined with tall, simple epithelium, which is transformed, in two areas at its base, into stratified epithelium, a large medial and a smaller lateral ridge. From the large ridge the epithelium of the internal spiral sulcus is formed and from the smaller the organ of Corti with its tunnel, hair cells, and supporting cells.

In man the inner ear is functionally ripe between the 4th and 5th foetal month, while in the rat the organ of hearing is not capable of functioning at birth. Not until 12 days after birth is the ear of the rat functionally ripe. Thus, there is a possibility of following the development of the ear from day to day until it is completed. The rat gestation period is 22 days, so that the rat's ear matures in 34 days, while the human ear takes approximately 140 days to complete its development.

ON GLYCOGEN IN THE COCHLEAR DUCT OF FOETUSES AND YOUNG OF ALBINO RATS

J FALBE HANSEN
Copenhagen Denmark

*From the Department of Otolaryngology the Copenhagen City Hospital
(Head J Falbe Hansen) Copenhagen*

The presence of glycogen in the cochlear duct was followed through various stages of the embryological development of the rat and in infantile rats from the 1st day after birth until the ear had attained its full functional maturity. The investigations revealed a changing glycogen pattern in the cochlea throughout the development of the ear. When the organ of hearing has attained functional maturity the glycogen pattern is as in adult animals.

In previous papers (Falbe Hansen & Thomsen 1963, Falbe-Hansen, 1964) we have demonstrated glycogen in a given pattern in the cochlea of certain experimental animals. In the guinea pig it is so ample in the outer hair cells of the apical turn that these cells appear to be actually loaded with glycogen granules. Albino rats also show glycogen in the outer hair cells but less amply than in the guinea pig. On the other hand the Delters and Hensen cells have an ample content of glycogen granules in the rat, but not in the guinea pig. In the guinea pig there are moderate quantities of glycogen in certain, but not all ganglion cells in the spiral ganglion, while in the rat and the cat these cells show only small quantities. In the inner hair cells there is no or only very little glycogen.

It is a common finding in the named experimental animals that the amount of glycogen is always greatest in the apex of the organ of Corti, but then decreases, so that the lower part of the basal turn is completely or almost devoid of glycogen.

In an experimental series using alloxan-diabetic albino rats we investigated whether the presence of glycogen in the cochlea differed from that in normal rats. It did not.

Nor did exposure to noise affect the amount of glycogen in the cochlea at any rate not to an extent demonstrable by the technique used.

Experiments on arsenitin poisoned guinea pigs revealed that the amount

This work was supported by a grant from the F. L. Smith Fund

of glycogen in the outer hair cells decreased in step with the cellular degeneration caused by the arsenic, while the amount in the inner hair cells in the basal turn which is very small under normal conditions, increased with increasing cellular degeneration. In the ganglion cells of the spiral ganglion the glycogen content increased very considerably in connection with arsenic poisoning, and at the same time there was a change in the glycogen pattern in the cells.

To supplement the observations on the presence of glycogen in adult animals, the glycogen content in foetuses of albino rats was investigated in the present study. No such studies appear to have been performed previously.

A brief review of the embryology of the ear will be conducive to the understanding of what follows.

In the 3rd week of foetal life the otic placode, an epithelial thickening of the ectoderm, forms in man. This placode sinks down possibly by growth of its edges, and during the period between the 3rd and 4th week it becomes a cyst, the otocyst, which is first connected with the surface of the foetus, from which it is soon cut off. The otocyst rapidly develops into an upper part (*pars vestibularis*) and a lower part (*pars cochlearis*). From this cyst develops not only the membranous labyrinthine organ but also the neurons of the eighth nerve system.

Phylogenetically the vestibular part, i.e. the semicircular canals and utricle is older. Although the vestibular part and cochlear part are formed at approximately the same time the vestibular part is ahead of this section of the labyrinth being functionally ripe (at least judging by the anatomical appearances) before the cochlear part. Moreover the ganglion of Scarpa has differentiated before the spiral ganglion.

The cochlear duct forms as a circular prominence on the sacculus. It rapidly grows independently as a tortuous canal with 2 1/2 turns, and the communication with the sacculus constricts to a canal, the ductus reuniens.

The oldest part of the cochlear duct is the basal turn, the youngest the apical turn. In the mesenchyme surrounding the cochlear duct absorption leads to a breakdown of cells, giving rise to a cavity above and below the cochlear duct, i.e. the scala vestibuli and the scala tympani. In other words, the cochlear duct or the scala media, is of a purely ectodermal origin. Its wall is lined with a tall, simple epithelium, which is transformed, in two areas at its base into stratified epithelium, a large medial and a smaller lateral ridge. From the large ridge the epithelium of the internal spiral sulcus is formed and from the small one the organ of Corti with its tunnel, hair cells, and supporting cells.

In man the inner ear is functionally ripe between the 4th and 5th foetal month, while in the rat the organ of hearing is not capable of functioning at birth. Not until 12 days after birth is the ear of the rat functionally ripe. Thus, there is possibility of following the development of the ear from day to day until it is completed. The rat gestation period is 22 days, so that the rat's ear matures in 34 days, while the human ear takes approximately 140 days to complete its development.

ON GLYCOGEN IN THE COCHLEAR DUCT OF FOETUSES AND YOUNG OF ALBINO RATS

J. FALBE HANSEN
Copenhagen Denmark

*From the Department of Otolaryngology the Copenhagen City Hospital
(Head J. Falbe Hansen) Copenhagen*

The presence of glycogen in the cochlear duct was followed through various stages of the embryological development of the rat and in in lantile rats from the 1st day after birth until the ear had attained its full functional maturity. The investigations revealed a changing glycogen pattern in the cochlea throughout the development of the ear. When the organ of hearing has attained functional maturity the glycogen pattern is as in adult animals.

In previous papers (Falbe Hansen & Thomsen 1963; Falbe-Hansen, 1964) we have demonstrated glycogen in a given pattern in the cochlea of certain experimental animals. In the guinea pig it is so ample in the outer hair cells of the apical turn that these cells appear to be actually loaded with glycogen granules. Albino rats also show glycogen in the outer hair cells, but less amply than in the guinea pig. On the other hand the Delters and Hensen cells have an ample content of glycogen granules in the rat, but not in the guinea pig. In the guinea pig there are moderate quantities of glycogen in certain but not all ganglion cells in the spiral ganglion, while in the rat and the cat these cells show only small quantities. In the inner hair cells there is no or only very little glycogen.

It is a common finding in the named experimental animals that the amount of glycogen is always greatest in the apex of the organ of Corti, but then decreases, so that the lower part of the basal turn is completely or almost devoid of glycogen.

In an experimental series using alloxan-diabetic albino rats we investigated whether the presence of glycogen in the cochlea differed from that in normal rats. It did not.

Nor did exposure to noise affect the amount of glycogen in the cochlea, at any rate not to an extent demonstrable by the technique used.

Experiments on arsenic poisoned guinea pigs revealed that the amount

This work was supported by a grant from the F. L. Smith Fund

of glycogen in the outer hair cells decreased in step with the cellular degeneration caused by the arsacetin while the amount in the inner hair cells in the basal turn, which is very small under normal conditions, increased with increasing cellular degeneration. In the ganglion cells of the spiral ganglion the glycogen content increased very considerably in connection with arsacetin poisoning, and at the same time there was a change in the glycogen pattern in the cells.

To supplement the observations on the presence of glycogen in adult animals, the glycogen content in foetuses of albino rats was investigated in the present study. No such studies appear to have been performed previously.

A brief review of the embryology of the ear will be conducive to the understanding of what follows.

In the 3rd week of foetal life the otic placode, an epithelial thickening of the ectoderm, forms in man. This placode sinks down, possibly by growth of its edges, and during the period between the 3rd and 4th week it becomes a cyst, the otocyst, which is first connected with the surface of the foetus, from which it is soon cut off. The otocyst rapidly develops into an upper part (*pars vestibularis*) and a lower part (*pars cochlearis*). From this cyst develops not only the membranous labyrinthine organ but also the neurons of the eighth nerve system.

Phylogenetically the vestibular part, i.e. the semicircular canals and utricle is older. Although the vestibular part and cochlear part are formed at approximately the same time the vestibular part is ahead, this section of the labyrinth being functionally ripe (at least judging by the anatomical appearances) before the cochlear part. Moreover the ganglion of Scarpa has differentiated before the spiral ganglion.

The cochlear duct forms as a vesicular prominence on the saccule. It rapidly grows independently as a tortuous canal with 2 $\frac{1}{2}$ turns, and the communication with the saccule constricts to a canal, the ductus reuniens.

The oldest part of the cochlear duct is the basal turn, the youngest the apical turn. In the mesenchyme surrounding the cochlear duct absorption leads to a breakdown of cells, giving rise to canals above and below the cochlear duct, i.e. the scala vestibuli and the scala tympani. In other words, the cochlear duct or the scala media, is of purely ectodermal origin. Its wall is lined with a tall, simple epithelium, which is transformed, in two rows at its base into stratified epithelium: a large medial and a smaller lateral ridge. From the large ridge the epithelium of the internal spiral sulcus is formed and from the small one the organ of Corti with its tunnel, hair cells, and supporting cells.

In man the inner ear is functionally ripe between the 4th and 5th foetal month while in the rat the organ of hearing is not capable of functioning at birth. Not until 12 days after birth is the ear of the rat functionally ripe. Thus, there is possibly little following the development of the ear from day to day until it is completed. The rat gestation period is 22 days, so that the rat's ear matures in 34 days, while the human ear takes approximately 140 days to complete its development.

MATERIAL AND METHODS

The material comprises a total of 119 rat foetuses, 81 infantile rats (aged 1-20 days) and 12 adult rats. The foetuses were removed from the uterus of the anaesthetized rat, the egg was cut and the entire foetus, if small or the head in the case of large foetuses, immediately fixed in ice-cold 95% alcohol or ice-cold 10% neutral formalin in 95% alcohol. In one experimental series glutar aldehyde was used as fixative but this substance proved to be less suited for the fixation of foetal tissue than the other two. The specimens were fixed for 48 hours in the refrigerator embedded in paraffin and the blocks were cut serially into 6 μ sections. Rats (aged 1-14 days) were decapitated and the heads fixed as described, in some cases after being split sagittally and the brain removed.

Until the 6th day decalcification could be avoided while rats older than 6 days were decalcified for a few days in Jenkins solution.

Several staining methods were used. In the present paper we shall deal only with the results of PAS staining which was carried out by the method of McManus with and without diastase digestion.

Hearing was determined by means of Preyer's reflex.

RESULTS

Foetuses

On the 7th day of foetal life the 6-mm long foetuses show an otocyst which has been completely cut off from the surface. The otocyst is lined with a tall stratified epithelium with oval nuclei of a basal or central situation. There is a distinct basement membrane (PAS-positive) but no glycogen granules.

In 14-day-old foetuses the otocyst has divided into a superior and inferior part. There is glycogen content now in certain areas (Figs 1-2).

On the 18th day the cochlea has developed to the extent that all 3 turns of the cochlear duct can be discerned. The differentiation is distinctly decreasing from the basal to the apical turn.

In the basal turn the tectorial membrane and the large as well as small ridge have developed. Reissner's membrane forms a thick membrane with two distinct cellular layers and the stria is differentiated. Outer hair cells can be identified.

At this stage glycogen appears.

Reissner's membrane shows fairly large quantities of glycogen in both layers. The stria vascularis holds only small quantities, mainly in the deep part.

In the organ of Corti there are small amounts of glycogen in the developing tunnel or in the inner pillar cell. The sensory cells are devoid of glycogen.

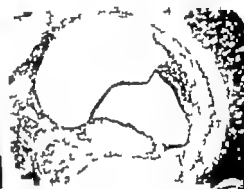


FIG. 1, 3 and 5 PAS-staining

FIG. 2, 4 and 6 PAS-staining after diastase digestion.

MATERIAL AND METHODS

The material comprises a total of 119 rat foetuses, 81 infantile rats (aged 1-20 days) and 12 adult rats. The foetuses were removed from the uterus of the anaesthetized rat, the egg was cut and the entire foetus, if small or the head, in the case of large foetuses, immediately fixed in ice-cold 95% alcohol or ice-cold 10% neutral formalin in 95% alcohol. In one experimental series glutar aldehyde was used as fixative but this substance proved to be less suited for the fixation of foetal tissue than the other two. The specimens were fixed for 48 hours in the refrigerator, embedded in paraffin and the blocks were cut serially into 6 μ sections. Rats (aged 1-14 days) were decapitated and the heads fixed as described, in some cases after being split sagittally and the brain removed.

Until the 6th day decalcification could be avoided while rats older than 6 days were decalcified for a few days in Jenkin's solution.

Several staining methods were used. In the present paper we shall deal only with the results of PAS staining which was carried out by the method of McManus with and without diastase digestion.

Hearing was determined by means of Preyer's reflex.

RESULTS

Foetuses

On the 7th day of foetal life the 6-mm long foetuses show an otocyst which has been completely cut off from the surface. The otocyst is lined with a tall stratified epithelium with oval nuclei of a basal or central situation. There is a distinct basement membrane (PAS-positive) but no glycogen granules.

In 14-day-old foetuses the otocyst has divided into a superior and inferior part. There is glycogen content now in certain areas (Figs. 1-2).

On the 18th day the cochlea has developed to the extent that all 3 turns of the cochlear duct can be discerned. The differentiation is distinctly decreasing from the basal to the apical turn.

In the basal turn the tectorial membrane and the large as well as small ridge have developed. Reissner's membrane forms a thick membrane with two distinct cellular layers and the stria is differentiated. Outer hair cells can be identified.

At this stage glycogen appears.

Reissner's membrane shows fairly large quantities of glycogen in both layers. The stria vascularis holds only small quantities, mainly in the deep part.

In the organ of Corti there are small amounts of glycogen in the developing tunnel or in the inner pillar cell. The sensory cells are devoid of glycogen.

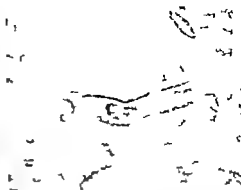


Fig 1, 3 od 5 PAS-sta di g

Fig 2, 4 od 6 PAS-st g fter diastase d gestlon.

MATERIAL AND METHODS

The material comprises a total of 119 rat foetuses 81 infantile rats (aged 1-20 days) and 12 adult rats. The foetuses were removed from the uterus of the anaesthetized rat the egg was cut and the entire foetus, if small or the head in the case of large foetuses immediately fixed in ice-cold 95% alcohol or ice-cold 10% neutral formalin in 95% alcohol. In one experimental series glutar aldehyde was used as fixative but this substance proved to be less suited for the fixation of foetal tissue than the other two. The specimens were fixed for 48 hours in the refrigerator embedded in paraffin and the blocks were cut serially into 6 μ sections. Rats (aged 1-14 days) were decapitated and the heads fixed as described, in some cases after being split sagittally and the brain removed.

Until the 6th day decalcification could be avoided while rats older than 6 days were decalcified for a few days in Jenkin's solution.

Several staining methods were used. In the present paper we shall deal only with the results of PAS staining which was carried out by the method of McManus with and without diastase digestion.

Hearing was determined by means of Preyer's reflex.

RESULTS

Foetuses

On the 7th day of foetal life the 6-mm long foetuses show an otocyst which has been completely cut off from the surface. The otocyst is lined with a tall stratified epithelium with oval nuclei of a basal or central situation. There is a distinct basement membrane (PAS-positive) but no glycogen granules.

In 14-day-old foetuses the otocyst has divided into a superior and inferior part. There is glycogen content now in certain areas (Figs. 1-2).

On the 18th day the cochlea has developed to the extent that all 3 turns of the cochlear duct can be discerned. The differentiation is distinctly decreasing from the basal to the apical turn.

In the basal turn the tectorial membrane and the large as well as small ridge have developed. Reissner's membrane forms a thick membrane with two distinct cellular layers and the stria is differentiated. Outer hair cells can be identified.

At this stage glycogen appears.

Reissner's membrane shows fairly large quantities of glycogen in both layers. The stria vascularis holds only small quantities, mainly in the deep part.

In the organ of Corti there are small amounts of glycogen in the developing tunnel or in the inner pillar cell. The sensory cells are devoid of glycogen.

On the 20th day i.e. a day or two before the rat is born there are increasing quantities of glycogen in the basal turn in Reissner's membrane, stria vascularis, as well as organ of Corti. In the last mentioned site the glycogen is present in Deiters cells as well as in the tunnel. The hair cells have no glycogen content.

Infantile rats

The following description concerns the findings in the middle basal turn.

In 2-day-old rats there is ample glycogen in Reissner's membrane which has distinctly decreased in thickness. In the stria, now definitely differentiated from the outer sulcus, there are very large quantities of glycogen, not only in an epithelial but also in a subepithelial situation. The organ of Corti shows ample glycogen in the tunnel, less in Deiters cells and now for the first time also in the outer sulcus cells. The sensory cells are still devoid of glycogen (Figs. 2-3).

5-day-old rats. In Reissner's membrane, in the stria, and in the organ of Corti there seems to be less glycogen than in 2-day-old rats, but the pattern is identical.

In 10-day-old rats there are decreasing amounts of glycogen in Reissner's membrane and in the stria. On the other hand, there are increasing quantities in the pillar cells, Hensen and Deiters cells, and in the outer sulcus cells. Now glycogen is demonstrable for the first time in the outer hair cells.

On the 12th day the development of the ear is complete, and the animal can hear. The glycogen pattern is exactly as on the 10th day.

On the 14th day the glycogen pattern in the middle turn is exactly as in adult rats. There are great quantities of glycogen in the outer hair cells and in Hensen's cells, but practically none in the outer sulcus cells (Figs. 5-6).

In other words, Reissner's membrane has shown, from the 18th foetal day until the 12th day post-partum, an even decrease in glycogen content. The stria has shown first an increase (until the 2nd day post-partum) and then a marked decrease. Lastly in the organ of Corti the glycogen has first been located in the tunnel (or inner pillar cell) in order to appear also (from the 20th foetal day) in the supporting cells and outer sulcus cells. Not until 2 days before the time that the ear is functionally ripe does glycogen appear in the outer hair cells.

DISCUSSION

The presence of glycogen in the cochlea of experimental animals has been demonstrated by several authors also before Falbe-Hansen & Thomsen's paper of 1963 (q.v. for references).

However the findings have been far from consistent. This is presumably

On the 20th day i.e. a day or two before the rat is born there are increasing quantities of glycogen in the basal turn, in Reissner's membrane, stria vascularis, as well as organ of Corti. In the last mentioned also the glycogen is present in Deiters' cells as well as in the tunnel. The hair cells have no glycogen content.

Infantile rats

The following description concerns the findings in the middle basal turn. In 2-day-old rats there is ample glycogen in Reissner's membrane which has distinctly decreased in thickness. In the stria, now definitely differentiated from the outer sulcus, there are very large quantities of glycogen, not only in an epithelial, but also in a subepithelial situation. The organ of Corti shows ample glycogen in the tunnel, less in Deiters' cells and now for the first time also in the outer sulcus cells. The sensory cells are still devoid of glycogen (Figs. 2-3).

5-day-old rats In Reissner's membrane, in the stria, and in the organ of Corti there seems to be less glycogen than in 2-day-old rats, but the pattern is identical.

In 10-day-old rats there are decreasing amounts of glycogen in Reissner's membrane and in the stria. On the other hand, there are increasing quantities in the pillar cells, Hensen and Deiters' cells, and in the outer sulcus cells. Now glycogen is demonstrable for the first time in the outer hair cells.

On the 12th day the development of the ear is complete and the animal can hear. The glycogen pattern is exactly as on the 10th day.

On the 14th day the glycogen pattern in the middle turn is exactly as in adult rats. There are great quantities of glycogen in the outer hair cells and in Hensen' cells, but practically none in the outer sulcus cells (Figs. 5-6).

In other words, Reissner's membrane has shown, from the 18th foetal day until the 12th day post partum, an even decrease in glycogen content. The stria has shown first an increase (until the 2nd day post-partum) and then a marked decrease. Lastly in the organ of Corti the glycogen has first been located in the tunnel (or inner pillar cell) in order to appear also (from the 20th foetal day) in the supporting cells and outer sulcus cells. Not until 2 days before the time that the ear is functionally ripe does glycogen appear in the outer hair cells.

DISCUSSION

The presence of glycogen in the cochlea of experimental animals has been demonstrated by several authors, also before Falbe-Hansen & Thomsen's paper of 1963 (q.v. for references).

However the findings have been far from consistent. This is presumably

In the stria were observed by us at a time when vascularization in this site was apparently at a maximum. It is more likely that glycogen is needed throughout the ear (synthesis of proteins) during the enormous growth of the organ in foetal life and that this growth does not take place steadily but erratically. When protein synthesis is considerable it is impossible to demonstrate major quantities of glycogen; when this synthesis is slight, glycogen is ample.

The pronounced resistance to anoxia found by Ingalls, Kelemen & Carley (1953) in the inner ear of mouse foetuses after severe maternal hypoxia, is possibly explicable by the glycogen content in the foetal ears.

Quite special factors presumably apply to the hair cells, but as to their nature we can as yet only surmise. It is a characteristic finding that the inner hair cells in the animals that we have studied so far (guinea-pig, rat, cat, mink) always contain considerably less glycogen than the outer hair cells. The same applies to the rat hair cells during their development.

The outer hair cells do not contain glycogen until two days before the animal can hear (and the organ of hearing has attained "anatomical maturation"). True we used a test as rough as Preyer's reflex, which has also been used by others in similar experiments (McCrady, Weyer & Bray 1940; Wada, 1953) but recent investigations (Alford & Ruben, 1963; Mikaelian & Ruben, 1965) have revealed a striking conformity between hearing determined by this means and by recording the cochlear and nerve potentials.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks are due to Novo Therapeutisk Laboratorium, Copenhagen for supplying us with experimental animals.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Glykogenorkommen im Ductus cochlearis wurde durch verschiedene Stadien der embryologischen Entwicklung der Ratte verfolgt, sowie bei Rattenjungen am dem Tag nach der Geburt n bis da Ohr volle Funktionsfähigkeit erreicht hat. Ein schwaches Glykogenmuster wurde während der Entwicklung des Ohres in der Cochlea n chgewiesen. Wenn das Gehörorgan funktionsfähig ist, ist das Glykogenmuster wie bei ausgewachsenen Tieren.

REFERENCES

- ALFORD, R. R. & RUBEN, R. J. 1963. Physiological behavior and anatomical correlates of the development of hearing in the mouse. *Ann. Otol.* 72, 237.
BALOGH, K. and SZOK, M. 1953. Histochemische Darstellung von Dehydrogenasen in der Schärbe lebender Tiere. *Arch. Ob. Ges. K. Mik. Pathol.* 102, 679.

due primarily to a difference in the technique of fixation or to decalcification in acid media

It is our experience from experiments with a number of fixatives that ethanol fixation in connection with PAS staining by the McManus method gives very constant staining of glycogen. Recently this view has been supported by Skjoldborg (1965) who even maintains that PAS staining under certain conditions, is applicable for the quantitative determination of glycogen in tissue sections.

In experiments on a number of decalcifying media we have found that short lasting decalcification (2-4 days) in Jenkins's solution does not change the glycogen qualitatively but probably to some extent quantitatively.

We have demonstrated also that glycogen occurs in a very different pattern in the cochlea of various experimental animals, as has been shown by Kuwabara & Cogan (1961) in the retina. In the retina they found a relationship between the presence of glycogen and vascularization there being little glycogen in animals with good retinal vascularization and vice versa. We could not confirm this finding in the cochlea.

Vosteen (1965) the first to perform electron microscopic examinations of the glycogen in the guinea pig cochlea (with carmine staining) demonstrated that it was invariably located in the cytoplasm never in the nucleus. His findings in respect to glycogen in the outer and inner hair cells are in keeping with ours. Of course electron microscopy allows a more exact location of the glycogen in the individual cell but in return light microscopy gives a better survey on the glycogen pattern in the entire cochlea.

Vosteen interprets the presence of glycogen in the hair cells as a sign of a considerable anaerobic metabolism at this site caused by the poor vascularization. This assumption is supported by enzymic studies (Balogh & Spöndlin 1963; Vosteen, 1961) as well as by Tsunoo & Perlman's determinations of oxygen tension in the cochlea (1965).

When considering the glycogen pattern in the cochlea during the development of the ear (in foetal as well as post foetal life) the characteristic findings are that within the various anatomical fractions of the cochlear duct the course of the pattern is not parallel and that the quantity of glycogen in certain parts of the organ is constantly decreasing (Reissner's membrane) throughout the evolution while in other parts it is first rapidly increasing and later steadily decreasing (stria vascularis). In the organ of Corti the pattern is even more irregular: glycogen occurs first in the tunnel or in the inner pillar cell, later in Deiters cells, the outer sulcus cells and last in Hensen's cells, while the outer hair cells do not exhibit glycogen until the organ approaches its anatomical maturity.

This changing glycogen pattern is not likely to bear any relation to the development of the vessels. The vascularization of the cochlea is far more ample during foetal life than later and the largest quantities of glycogen

in the stria were observed by us at a time when vascularization in this site was apparently at a maximum. It is more likely that glycogen is needed throughout the ear (synthesis of proteins) during the enormous growth of the organ in foetal life and that this growth does not take place steadily but erratically. When protein synthesis is considerable, it is impossible to demonstrate major quantities of glycogen. When this synthesis is slight, glycogen is ample.

The pronounced resistance to anoxia found by Ingalls, Helemen & Curley (1957) in the inner ear of mouse foetuses after severe maternal hypoxia, is possibly explicable by the glycogen content in the foetal ears.

Quite special factors presumably apply to the hair cells but as to their nature we can as yet only surmise. It is a characteristic finding that the inner hair cells in the animals that we have studied so far (guinea-pig, rat, cat, mink) always contain considerably less glycogen than the outer hair cells. The same applies to the rat hair cells during their development.

The outer hair cells do not contain glycogen until two days before the animal can hear (and the organ of hearing has attained "anatomical maturation"). True we need a test as rough as Preyer's reflex, which has also been used by others in similar experiments (McCready, Waver & Bray 1940; Wada, 1923) but recent investigations (Alford & Ruben, 1963; Mikaelian & Ruben, 1965) have revealed a striking conformity between hearing determined by this means and by recording the cochlear and nerve potentials.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks are due to Novo Terapeutisk Laboratorium Copenhagen, for supplying us with experimental animals.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Glykogenvorkommen im Ductus cochlearis wurde durch verschiedene Stadien der embryologischen Entwicklung der Ratte verfolgt sowie bei Rattenjungen an einem Tag vor der Geburt an bis das Ohr volle Funktionsfähigkeit erreicht hatte. Ein schwankendes Glykogenmuster wurde während der Entwicklung des Ohrs in der Cochlea nachgewiesen. Wenn das Gehörorgan funktionsfähig ist, ist das Glykogenmuster wie bei ausgewachsenen Tieren.

REFERENCES

- ALFORD, H. R., and RUBEN, R. J. 1963 Physiological behavior and anatomical correlates of the development of hearing. *The mouse Ann. Otol.* 72, 237.
 HILGEMANN, K., and BROCKMANN, H. 1963 Miktochemische Darstellung von Dehydrogenasen in der Schnecke lebender Tiere. *Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk.* 182, 373.

due primarily to a difference in the technique of fixation or to decalcification in acid media

It is our experience from experiments with a number of fixatives, that ethanol fixation in connection with PAS staining by the McManus method gives very constant staining of glycogen. Recently this view has been supported by Skjoldborg (1965) who even maintains that PAS staining under certain conditions is applicable for the quantitative determination of glycogen in tissue sections.

In experiments on a number of decalcifying media we have found that short lasting decalcification (2-4 days) in Jenkins's solution does not change the glycogen qualitatively but probably to some extent quantitatively.

We have demonstrated also that glycogen occurs in a very different pattern in the cochlea of various experimental animals as has been shown by Kuwabara & Cogan (1961) in the retina. In the retina they found a relationship between the presence of glycogen and vascularization there being little glycogen in animals with good retinal vascularization and vice versa. We could not confirm this finding in the cochlea.

Vosteen (1965) the first to perform electron microscopic examinations of the glycogen in the guinea pig cochlea (with carmine staining) demonstrated that it was invariably located in the cytoplasm never in the nucleus. His findings in respect to glycogen in the outer and inner hair cells are in keeping with ours. Of course, electron microscopy allows a more exact location of the glycogen in the individual cell but in return light microscopy gives a better survey on the glycogen pattern in the entire cochlea.

Vosteen interprets the presence of glycogen in the hair cells as a sign of a considerable anaerobic metabolism at this site caused by the poor vascularization. This assumption is supported by enzymic studies (Balogh & Spoendlin 1963; Vosteen 1961) as well as by Tsunoo & Perlman's determinations of oxygen tension in the cochlea (1965).

When considering the glycogen pattern in the cochlea during the development of the ear (in foetal as well as post foetal life) the characteristic findings are that within the various anatomical fractions of the cochlear duct the course of the pattern is not parallel and that the quantity of glycogen in certain parts of the organ is constantly decreasing (Reissner's membrane) throughout the evolution while in other parts it is first rapidly increasing and later steadily decreasing (stria vascularis). In the organ of Corti the pattern is even more irregular: glycogen occurs first in the tunnel or in the inner pillar cell, later in Deiters' cells, the outer nucleus cells, and last in Hensen's cells, while the outer hair cells do not exhibit glycogen until the organ approaches its anatomical maturity.

This changing glycogen pattern is not likely to bear any relation to the development of the vessels. The vascularization of the cochlea is far more ample during foetal life than later and the largest quantities of glycogen

MENIÈRE'S DISEASE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE (DICHLOTRIDE®)—A CRITICAL ANALYSIS OF SYMPTOMS AND THERAPEUTIC EFFECTS

I KLOCKHOFF and U LINDBLÖM
Stockholm Sweden

*From the Departments of Otolaryngology and Audiology and the Department of
Neurology Karolinska Sjukhus i Stockholm*

In 50 cases of Menière's disease a diuretic, Dichlotride® (hydrochlorothiazide) was administered orally with the object of reducing the electrolyte disturbance and endolymphatic hydrops that can be presumed to be of pathogenetic importance. A pilot study was made in 20 cases. No effect was noted in cases in which the disease was in a late stationary stage, with non-fluctuating hearing loss of the "flat loss" type. In cases in which the disease still had bout-like or fluctuating course an improvement was obtained in connection with therapy but the results were inconclusive, in view of the greatly varying spontaneous course. A second treatment series was therefore carried out, using the double-blind technique in 30 cases of the fluctuating type. The prevalence and intensity of the symptoms were recorded monthly. The hearing was measured by tone audiometry whereas tinnitus, vertigo and general condition were graded according to fixed scales. All symptoms as well as the general condition, showed a higher incidence of improvement during the period of Dichlotride administration than during that of placebo. The difference was statistically significant with respect to hearing loss, vertigo and general condition. The Dichlotride effect consisted of reduction in the symptoms during the course of treatment, but no indications were present of a change in the long-term course of the disease. No side-effect were observed, and potassium substitution was unnecessary with the schedule used.

Observation of both theoretical and practical clinical interest were met in connection with testing of the drug. On this basis, aetiology and pathogenesis are discussed, well as the handicap-determining factors and therapeutic indication in the various stages of the disease.

Menière's disease with its triad of symptoms comprising hearing loss, tinnitus and vertigo has attracted considerable clinical interest since it was first described in the 1860's. The disease is by no means uncommon and is relevant chiefly during the age of painful employment, when—owing

- FALBE HANSEN, J 1964 Histochemical studies on glycogen in the cochlea of drug injected guinea pigs and alloxandilabetic white rats. *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl 188 108
- FALBE-HANSEN J and THOMSEN, E., 1963 Histochemical studies on glycogen in the cochlea of the normal guinea pig *Acta Otolaryng* (Stockh.) 56 429
- INGALLS, TH HELEMAN, G and CURLEY F J 1957 Development of the inner ear after maternal hypoxia *Arch Otolaryng* (Chic.) 65 558
- KUWABARA, T and COGAN D G 1961 Retinal glycogen. *Arch Ophth.* (Chic.) 66 680
- LARSELL, O McCRAID E., JR., and LARSELL, J F 1944: The development of the organ of Corti in relation to the inception of hearing *Arch. Otolaryng* (Chic.) 40 233.
- McCRAID E., WEYER, E. G and BRAY E. W 1940 A further investigation of the development of hearing in the opossum *J Comp Psych.* 30 17
- MIKELIAN D and RUBEN R. J 1965 Development of hearing in the normal CBA-J mouse. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 59 481
- SEJOLDBORG, H C., 1965 Undersøgelser over perjodsyre-Schiff-færmefoden og dens anvendelighed til kvantitativ bestemmelse af glycogen i vævst. Disp Universitetsforlaget i Aarhus.
- TAUNO, M and PERLMAN H B 1965 Cochlear oxygen tension. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 59 437
- VOSTERN K H 1961 Neue Aspekte zur Biologi und Pathologi des Innenohres. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 178 1
- 1965 Elektronmikroskopische Untersuchungen über die Verteilung von Glycogen im Ductus cochlearis bei Meerschweinchen *Pract Otorhinolaryng* (Basel) 26 400
- WADA, T 1923 Anatomical and physiological studies on the growth of the inner ear of the albino rat *Mem Wistar Inst Anat Biol* 10 3

Dept of Otolaryngology
The Copenhagen City Hospital
Copenhagen Denmark

Received July 22 1966

MENIÈRE'S DISEASE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE (DICHLOTRIDE®)—A CRITICAL ANALYSIS OF SYMPTOMS AND THERAPEUTIC EFFECTS

I KLOCKHOFF and U LINDBLOM
Stockholm Sweden

*From the Department of Otolaryngology and Allotology and the Department of
Neurology Karolinska Sjukhuset Stockholm*

In 54 cases of Menière's disease a diuretic, Dichlotride® (hydrochlorothiazide) was administered orally with the object of reducing the electrolyte disturbance and endolymphatic hydrops that can be presumed to be of pathogenetic importance. A pilot study was made in 20 cases. No effect was noted in cases in which the disease was in late stationary stage with non-fluctuating hearing loss of the "flat loss" type. In cases in which the disease still had a bout-like or fluctuating course an improvement was obtained in connexion with therapy but the results were inconclusive in view of the greatly varying spontaneous course. A second treatment series was therefore carried out, using the double-blind technique in 30 cases of the fluctuating type. The prevalence and intensity of the symptoms were recorded monthly. The hearing was measured by tone audiometry whereas tinnitus, vertigo and general condition were graded according to fixed scales. All symptoms, as well as the general condition, showed a higher incidence of improvement during the period of Dichlotride administration than during that of placebo. The difference was statistically significant with respect to hearing loss, vertigo and general condition. The Dichlotride effect consisted of reduction in the symptoms during the course of treatment, but no indications were present of a change in the long-term course of the disease. No side-effects were observed, and potassium substitution was unnecessary with the schedule used.

Observations of both theoretical and practical clinical interest were made in connexion with testing of the drug. On this basis, aetiology and pathogenesis are discussed as well as the handicap-determining factors and therapeutic indications in various stages of the disease.

Menière's disease with its triad of symptoms comprising hearing loss, tinnitus and vertigo, has attracted considerable clinical interest since it was first described in the 1860's. The disease is by no means uncommon and is relevant chiefly during the age of gainful employment when—owing

to its usually recurrent or chronic nature.—It may long dominate the patient's sphere of interest. Of the symptoms, tinnitus has a high prevalence and, in many cases, is a constant reminder of the disease, sometimes contributory to neurosis. Vertigo leads to periodic working incapacity during exacerbations with closely spaced attacks, and the risk of sudden relapse creates an uncertainty which may make it impossible to pursue certain occupations. Although the hearing loss is troublesome, especially if it varies greatly it relatively seldom causes absolute difficulties in communication. This is because involvement is most often unilateral, and the frequency distribution is such that speech discrimination ability for consonants is acceptably retained for a long time.

The unpleasant and partly incapacitating nature of the symptoms has, obviously, been a strong incentive in the search for adequate forms of therapy. Certain symptomatic treatment has proved to be of value; thus, it is evident that drugs with an atropine effect give some relief in vertigo. Otherwise, various degrees of uncertainty exist. Vasodilator drugs have been tried and nicotinic acid in particular has given a favorable impression and is widely used. It is generally agreed that psychic symptoms, such as anxiety and restlessness, are clinical features of Menière's disease. Irrespective of the causal relation between these symptoms and the inner ear lesion it is important for any treatment to include reassurance. Thus, the patient is generally informed that the disquieting symptoms do not indicate a dangerous intracranial disease, but are well known manifestations of a disturbance in the inner ear which does not in the majority of cases, lead to severe social hearing handicap. If possible a change in regime aimed at eliminating stress factors is adopted. Sedatives or more intense psychotherapy may be indicated.

Existing therapy is thus essentially symptomatic, and does not in any way suggest that it influences the pathological mechanism, or arrests the course of the disease. No specific effect of medication has ever been demonstrated incontrovertibly. Any causal therapy is still lacking and the aetiology of the disease remains unknown. This is evident, for example from the comprehensive survey given by Seymour (1960). Certain elements of the pathogenesis are, however, better elucidated. Thus, there are strong indications that endolymphatic hydrops is an important link in the pathogenesis. Histologically distension of the endolymphatic system has been observed (e.g. Lindsay 1942). It has been discussed whether the fluctuations in hearing loss—a specific phenomenon particularly in the early stage of the disease (e.g., Schuknecht 1963)—are to be ascribed to such causes as a fluctuating biochemical disturbance or to a varying hydrodynamic damping of the organ of Corti by endolymphatic hydrops. Some of the patient's complaints, characterized by expressions such as "fullness," "tightness and closed box sensations," have been interpreted as possibly due to hydrops. Evidence that the hearing disturbance as a whole is localized to the organ of Corti is afforded by the consistent occurrence of

complete recruitment of loudness, i.e. completely retained sensitivity to high sound intensities, despite the hearing loss (see e.g. Goodman, 1966).

While awaiting clarification of the underlying cause various forms of treatment aimed at reducing endolymphatic hydrops have been applied. Among them is the restriction of water and salt according to Mygind and Furstenberg respectively (e.g. Dederding, 1931; Derlacki, 1954). This regime is difficult for the patient to follow and is presumably meaningless (Golding Wood, 1960). Great hopes have been centred on recently introduced diuretics, which influence the electrolyte balance more effectively and which can be administered orally.

Thus, good preliminary impressions were gained of hydrochlorothiazide available in preparations such as Dichlotride[®] and Ealdrex[®] both by us (Klockhoff & Lindblom, 1961) and independently by Norell & Stahle (1961) when the drug was administered in close association with the acute situation responsible for the patient consulting a physician. A more definite account of the favourable effect of short-term Ealdrex medication was subsequently published by Norell & Stahle (1962). For reasons given in the following, a final report of our experience of Dichlotride in Menière's disease has been delayed until now.

The present paper begins by a description of the diagnostic criteria and of the scales for grading the prevalence and intensity of the symptoms, as a basis for their quantification. This is followed by a report of the pilot study started in 1959 on which the aforementioned preliminary report was partly based. An account is then given of the results of long term treatment—in view of the chronic nature of the disease—carried out under carefully controlled conditions. This study was made on a specially selected series of fluctuating cases, using the double blind technique.

METHODS

The following distinctions, criteria and procedure were applied in the whole series of patients.

If the Menière disease denotes a complete triad of symptoms, consisting of tinnitus, vertigo, and hearing loss of perceptive type. This loss may be in the form either of the classical fluctuating, low-frequency loss, *fluctuating case* (Fig. 1) or of a more evenly distributed hearing loss, which in advanced cases has ceased to fluctuate *non fluctuating cases* (Fig. 2). Audiometry was performed with the Amplivox model 61 calibrated according to British Standard 2407.

All hearing losses exhibited complete recruitment, which was demonstrated objectively by recording the threshold for the acoustic stapedius reflex according to Metz, using the equipment reported earlier (Klockhoff & Anderson, 1959) and described in detail by one of us (Klockhoff, 1961). With this method, the criterion of complete recruitment is that the reflex

to its usually recurrent or chronic nature—it may long dominate the patient's sphere of interest. Of the symptoms, tinnitus has a high prevalence and in many cases, is a constant reminder of the disease sometimes contributory to neurosis. Vertigo leads to periodic working incapacity during exacerbations with closely spaced attacks, and the risk of sudden relapse creates an uncertainty which may make it impossible to pursue certain occupations. Although the hearing loss is troublesome especially if it varies greatly it relatively seldom causes absolute difficulties in communication. This is because involvement is most often unilateral, and the frequency distribution is such that speech discrimination ability for consonants is acceptably retained for a long time.

The unpleasant and partly incapacitating nature of the symptoms has, obviously, been a strong incentive in the search for adequate forms of therapy. Certain symptomatic treatment has proved to be of value; thus, it is evident that drugs with an atropine effect give some relief in vertigo. Otherwise, various degrees of uncertainty exist. Vasodilator drugs have been tried, and nicotinic acid in particular has given a favourable impression and is widely used. It is generally agreed that psychic symptoms, such as anxiety and restlessness, are clinical features of Menière's disease. Irrespective of the causal relation between these symptoms and the inner ear lesion, it is important for any treatment to include reassurance. Thus, the patient is generally informed that the disquieting symptoms do not indicate a dangerous intracranial disease but are well known manifestations of a disturbance in the inner ear which does not, in the majority of cases, lead to severe social hearing handicap. If possible, a change in regime aimed at eliminating stress factors is adopted. Sedatives or more intense psychotherapy may be indicated.

Existing therapy is thus essentially symptomatic, and does not in any way suggest that it influences the pathological mechanism or arrests the course of the disease. No specific effect of medication has ever been demonstrated incontrovertibly. Any causal therapy is still lacking, and the aetiology of the disease remains unknown. This is evident, for example, from the comprehensive survey given by Seymour (1960). Certain elements of the pathogenesis are however better elucidated. Thus, there are strong indications that endolymphatic hydrops is an important link in the pathogenesis. Histologically, distension of the endolymphatic system has been observed (e.g. Lindsay 1942). It has been discussed whether the fluctuations in hearing loss—a specific phenomenon particularly in the early stage of the disease (e.g., Schuknecht 1963)—are to be ascribed to such causes as a fluctuating biochemical disturbance or to a varying hydrodynamic damping of the organ of Corti by endolymphatic hydrops. Some of the patient's complaints, characterized by expressions such as "fullness", "lightness and closed box sensations", have been interpreted as possibly due to hydrops. Evidence that the hearing disturbance as a whole is localized to the organ of Corti is afforded by the consistent occurrence of

logical investigation. Routine urine and serum analyses were made, including determination of potassium, sodium, chloride and alkaline reserve. For these tests, the patients were hospitalized for a few days, which also permitted evaluation of the personality type and of the probability of reliable cooperation in the lengthy course of medication. If any relevant clinical sign was present, other than those for which treatment was intended—such as arterial hypertension or abnormal laboratory values indicative of, for example, nephropathy—the patient was excluded.

The symptoms of Menière's disease were graded and recorded according to the scales described in the following, which had been elaborated in the pilot study. They consisted of numerical grading of the symptoms, with respect to their intensity and prevalence. The evaluation was made for a month at a time on the basis of the patient's verbal statements and notations. Throughout the experimental periods, all patients were examined by us once or twice a month. On most occasions pure tone audiometry was performed, as well as recording of the blood pressure and ECG, and determination of serum electrolytes.

Hearing loss

Since the tone threshold fluctuations characteristic of the disease apply especially to the low frequencies, the mean of the hearing loss figures at the frequencies 200, 600 and 1000 Hz was taken as representative of each audiogram. This value was used for the statistical analysis (Table 2) and for illustrative purposes in the diagrams of the symptoms (Figs. 3-5). The value used in the statistical analysis was from the audiogram recorded closest to the end of the calendar month in question. The figures for hearing loss apply to the affected ear only. In the few cases of bilateral involvement, the ear in which the fluctuating low-frequency loss was most marked was chosen.

The frequent coexistence of hearing loss and tinnitus might indicate a causal relation in the sense that the former is due to masking effect by the latter. However, as far as the tone threshold is concerned, we found no marked interaction. Thus, with severe tinnitus the ears could be practically normal, and with severe hearing loss there was sometimes sudden decrease in pronounced tinnitus, without audiometry showing any essential improvement. The change in tone threshold and tinnitus were therefore taken as two different symptoms of cochlear dysfunction, and were graded separately. It can be mentioned that, in certain cases with tinnitus including tonal sensations, these can be interpreted as test tones at frequencies of similar pitch. This source of error is, however, usually detected and can be eliminated.

Tinnitus

The scales used for taxation of the symptoms were basically of 4 grades, i.e. from 0 to 3. The tinnitus scale was elaborated with respect to both prevalence and intensity. Three intensities—slight, moderate and severe,

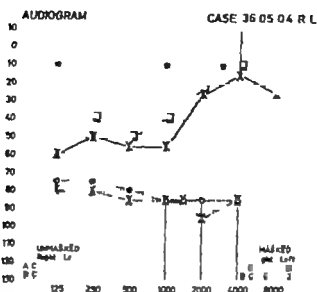


FIG. 1. Representative audiogram of a left-sided early Menière case of the fluctuating type. Dash-dotted lines denote the acoustic stapedius reflex thresholds demonstrating the presence of complete recruitment.

threshold is found to lie on the same level as on normal ears. This is illustrated in Figs. 1 and 2 in which the reflex thresholds are plotted.

The fact that the stapedius reflex was demonstrable with the impedance measuring method in question was, at the same time, an objective criterion of normal middle-ear function (Klockhoff 1961). This implies that the hearing loss was, in every case, purely neurogenic.

Before institution of medication a neurological examination and checking of the cardiovascular system were carried out, in addition to the audio-

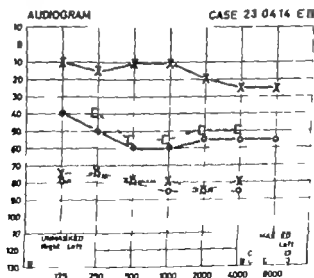


FIG. 2. Representative audiogram of a delayed right-sided Menière case of the non-fluctuating type. Dash-dotted lines denote the acoustic stapedius reflex thresholds demonstrating the presence of complete recruitment.

logical investigation. Routine urine and serum analyses were made, including determination of potassium, sodium, chloride and alkaline reserve. For these tests, the patients were hospitalized for a few days, which also permitted evaluation of the personality type and of the probability of reliable cooperation in the lengthy course of medication. If any relevant clinical sign was present, other than those for which treatment was intended—such as arterial hypertension or abnormal laboratory values indicative of, for example, nephropathy—the patient was excluded.

The symptoms of Menière's disease were graded and recorded according to the scales described in the following, which had been elaborated in the pilot study. They consisted of numerical grading of the symptoms, with respect to their intensity and prevalence. The evaluation was made for a month at a time, on the basis of the patient's verbal statements and notations. Throughout the experimental periods, all patients were examined by us once or twice a month. On most occasions pure tone audiometry was performed, as well as recording of the blood pressure and ECG, and determination of serum electrolytes.

Hearing loss

Since the tone-threshold fluctuations characteristic of the disease apply especially to the low frequencies, the mean of the hearing-loss figures at the frequencies 250, 500 and 1000 Hz was taken as representative of each audiogram. This value was used for the statistical analysis (Table 2) and for illustrative purposes in the diagrams of the symptoms (Figs. 3-5). The value used in the statistical analysis was from the audiogram recorded closest to the end of the calendar month in question. The figures for hearing loss apply to the affected ear only. In the few cases of bilateral involvement the ear in which the fluctuating low frequency loss was most marked was chosen.

The frequent coexistence of hearing loss and tinnitus might indicate a causal relation in the sense that the former is due to a masking effect by the latter. However, as the tone threshold is concerned we found no marked interaction. Thus, with severe tinnitus the curve could be practically normal, and with severe hearing loss there was sometimes a sudden decrease in pronounced tinnitus, without audiometry showing a y essential improvement. The change in tone threshold and tinnitus were therefore taken as two different symptoms of cochlear dysfunction and were graded separately. It can be mentioned that, in certain cases with tinnitus in boding tonal sensations, these can be misinterpreted as test tones at frequencies of similar pitch. This source of error is, however, usually detected, and can be eliminated.

Tinnitus

The scales used for notation of the symptoms were basically of 4 grades, i.e. from 0 to 3. The tinnitus scale was elaborated with respect to both prevalence and intensity. Three intensities—slight, moderate and severe,

defined as in Table 1 (footnote)—could be identified on an acceptable natural basis of comparison.

In view of evaluation with the temporal parameter it was necessary to utilize half units as well so that the scale became 0-graded (Table 1A). Occasionally the grades were not fully adequate. For example, it sometimes happened—particularly in static phases—that there was persistent tinnitus which, according to the definition was of moderate intensity but was nevertheless so faint that it never attracted attention. In such a case the symptom was graded as 1.5 as being most adequate.

Tinnitus is a conspicuous, not infrequently dominant symptom of Menière's disease and seems to be a highly sensitive indicator of cochlear dysfunction. Thus tinnitus—sometimes with a feeling of fullness—may be the only initial symptom. Although tinnitus is mainly in the nature of a broad-band white noise it may include whistling and ringing. During bouts and exacerbations, it is most usual for tinnitus to increase or diminish respectively parallel with the hearing loss. In the intermediate periods of stabilized hearing function such a quantitative correlation is often less prominent, and may be lacking. In late stages of the disease when the hearing loss is often severe in the affected ear and has ceased to fluctuate tinnitus may be experienced as of varying intensity from problematic to negligible. Most patients adapt themselves acceptably to tinnitus when it has become relatively stationary and seldom feel handicapped in this stage. Generally the degree of discomfort produced by tinnitus—as by sensory disturbances in general—is greatly dependent on the patient's disposition and attitude. Tense sensitive or psycholabile patients show low tolerance.

Vertigo

A classification was made into vertiginous attacks and movement vertigo (Table 1B and C). By *vertiginous attack* is meant vestibular hallucination which has a sudden onset usually without any obvious precipitating cause and does not immediately show signs of subsiding on lying still. *Movement vertigo* denotes vestibular hallucination or balance disturbance which is elicited by head movement or a change in direction of the gaze. Movement vertigo occurs both alone and in association with an attack.

In most attacks, even the severe ones, the spontaneous vertigo can be overcome fairly rapidly, usually after a few minutes, if the patient assumes a particular position and lies still with his eyes closed. Subsequently vertigo appears only on changes in position, to which tolerance is increased successively. When evaluating the duration of the attack, we—as the patients usually do spontaneously—have included the first postictal period with marked movement vertigo which prevents the patient from leaving his bed or moving about without much inconvenience. There is then found to be an apparently natural division into two durations of attack, which are also related to the intensity of vertigo. Short attacks occur which cease in a few or some 10 to 15 minutes if the patient sits or lies fairly still as well as longer ones, lasting for one or several hours.

TABLE 1 Grading of symptoms in Menière's disease according to criteria set up in present study

A. Tinnitus	B. Vertiginous attack	C. Movement vertigo	D. General condition
0 None	None	None	No complaint
0.5 Slight, periodic			
1.0 Slight, continuous or moderate periodic	Seldom or frequent, immediately transient rotatory vertigo, or severe but brief ($\frac{1}{2}$ hr), max. 2/month	Unreliable function in situation requiring balance Rapidly transient slight rotatory vertigo on head movement	Complaint without noteworthy limitation of life
1.5 Continuous, fluctuating from slight to moderate			
2.0 Continuous, moderate or fluctuating from slight to severe Intermittent, severe	1 severe but brief attack, 2/month, 1 severe length ($\frac{1}{2}$ hr) often with vomiting, max. 2/month	Short period ($\frac{1}{2}$ hr prevalence) of handicapping balance disturbance	Complaint implying some limitation in work of life (e.g. occasional absence from work)
2.5 Continuous, fluctuating from moderate to severe			Complaint with occasional period of working incapacity
3.0 Continuous, severe	Intense length 2/month	Longer periods ($\frac{1}{2}$ hr prevalence) of handicapping balance disturbance	Severe complaint, generally unable to work

Audible only in quiet environment.

Audible in ordinarily noisy environment but distasteful. Less often observed when attention focused on work, etc.

Constantly noticed in all ordinary acoustic environments, and even when concentrating on work, etc.

with initial severe rotatory vertigo and nausea. These types of attack are listed in the scale of grading with the borderline set at a duration of 1 hour (Table 1 B).

Grading of movement vertigo was less precise and more in terms of its practical consequences, such as prevalence of disturbed equilibrium (Table 1 C).

Overlapping sometimes occurred between adjacent grades on the scale in which case the grades 1.5 and 2.5 were used. If both vertiginous attacks and movement vertigo were noted in the same month—which was not uncommon—they were evaluated collectively so that only one monthly value for vertigo was obtained for the statistical analysis (Table 2). This

defined as in Table 1 (footnote)—could be identified on an acceptable natural basis of comparison

In view of evaluation with the temporal parameter it was necessary to utilize half units as well so that the scale became 6-graded (Table 1 A). Occasionally the grades were not fully adequate. For example it sometimes happened—particularly in static phases—that there was persistent tinnitus which, according to the definition, was of moderate intensity but was nevertheless so faint that it never attracted attention. In such a case the symptom was graded as 1.5 as being most adequate.

Tinnitus is a conspicuous, not infrequently dominant symptom of Menière's disease and seems to be a highly sensitive indicator of cochlear dysfunction. Thus, tinnitus—sometimes with a feeling of fullness—may be the only initial symptom. Although tinnitus is mainly in the nature of a broad-band white noise it may include whistling and ringing. During bouts and exacerbations, it is most usual for tinnitus to increase or diminish respectively parallel with the hearing loss. In the intermediate periods of stabilized hearing function such a quantitative correlation is often less prominent and may be lacking. In late stages of the disease when the hearing loss is often severe in the affected ear and has ceased to fluctuate tinnitus may be experienced as of varying intensity from problematic to negligible. Most patients adapt themselves acceptably to tinnitus when it has become relatively stationary and seldom feel handicapped in this stage. Generally the degree of discomfort produced by tinnitus—as by sensory disturbances in general—is greatly dependent on the patient's disposition and attitude. Tense sensitive or psycholabile patients show low tolerance.

Vertigo

A classification was made into vertiginous attacks and movement vertigo (Table 1 B and C). By *vertiginous attack* is meant vestibular hallucination which has a sudden onset, usually without any obvious precipitating cause and does not immediately show signs of subsiding on lying still. *Movement vertigo* denotes vestibular hallucination or balance disturbance which is elicited by head movement or a change in direction of the gaze. *Movement vertigo occurs both alone and in association with an attack.*

In most attacks, even the severe ones, the spontaneous vertigo can be overcome fairly rapidly usually after a few minutes, if the patient assumes a particular position and lies still with his eyes closed. Subsequently vertigo appears only on changes in position, to which tolerance is increased successively. When evaluating the duration of the attack, we—as the patients usually do spontaneously—have included the first postictal period with marked movement vertigo which prevents the patient from leaving his bed or moving about without much inconvenience. There is then found to be an apparently natural division into two durations of attack, which are also related to the intensity of vertigo. Short attacks occur which cease in a few or some 10 to 15 minutes if the patient sits or lies fairly still as well as longer ones, lasting for one or several hours,

TABLE 1 Grading of symptom in Menière's disease according to criteria set up in present study

A. Tinnitus	B. Vertiginous attack	C. Movement vertigo	D. General condition
0 None	None	None	No complaint
0.5 Slight, periodic			
1.0 Slight continuous or moderate periodic	Seldom or frequent, immediate onset and short rotatory vertigo, or severe but brief (1/2 h) max. 1 month	Unsettled life of action in situations requiring balance slightly transient, slight rotatory vertigo on fast head movement	Complaint without serious disturbance of life
1.5 Continuous, fluctuating from slight to moderate			
2.0 Continuous, moderate or fluctuating from slight to severe. Intermittent, severe	1/2 severe but brief attacks, 2 months 1/2 severe length (1/2 hr) often with some lag max. 3 months	Short periods (1/2 hr approx.) of handling posing balance disturbance	Complaint implying some limit to life in way of life (1/2 occasional absence from work)
2.5 Continuous, fluctuating from moderate to severe			Complaint with occasional periods of working incapacity
3 Continuous, severe	1/2 severe length 2 months	Longer periods (1/2 hr approx.) of handling posing balance disturbance	Severe complaints, generally unable to work

audible only 1/2 quiet on treatment

Audible 1/2 ordinarily only 1/2 treatment but distasteful 1/2 not observed when tinnitus focused on work, etc.

Constantly noticed 1/2 would say something on occasions, and especially when concentrating on work, etc.

with initial severe rotatory vertigo and nausea. These types of attack are listed in the scale of grading with the borderline set at a duration of hour (Table 1 B).

Grading of movement vertigo was less precise and more in terms of its practical consequences, such as prevalence of disturbed equilibrium (Table 1 C).

Overlapping sometimes occurred between adjacent grades on the scale in which case the grades 1.0 and 2.5 were used. If both vertiginous attacks and movement vertigo were noted in the same month—which was not uncommon—they were evaluated collectively so that only one monthly value for vertigo was obtained for the statistical analysis (Table 2). This

defined as in Table 1 (footnote)—could be identified on an acceptable natural basis of comparison

In view of evaluation with the temporal parameter it was necessary to utilize half units as well so that the scale became 6 graded (Table 1 A) Occasionally the grades were not fully adequate For example, it sometimes happened—particularly in static phases—that there was persistent tinnitus which, according to the definition, was of moderate intensity but was nevertheless so faint that it never attracted attention In such a case the symptom was graded as 1.5 as being most adequate

Tinnitus is a conspicuous, not infrequently dominant symptom of *Venière's disease* and seems to be a highly sensitive indicator of cochlear dysfunction. Thus, tinnitus—sometimes with a feeling of fullness—may be the only initial symptom Although tinnitus is mainly in the nature of a broad band white noise it may include whistling and ringing During bouts and exacerbations, it is most usual for tinnitus to increase or diminish, respectively parallel with the hearing loss. In the intermediate periods of stabilized hearing function such a quantitative correlation is often less prominent and may be lacking In late stages of the disease when the hearing loss is often severe in the affected ear and has ceased to fluctuate tinnitus may be experienced as of varying intensity from problematic to negligible Most patients adapt themselves acceptably to tinnitus when it has become relatively stationary and seldom feel handicapped in this stage Generally the degree of discomfort produced by tinnitus—as by sensory disturbances in general—is greatly dependent on the patient's disposition and attitude *Tense sensitive or psycholabile patients show low tolerance*

Vertigo

A classification was made into vertiginous attacks and movement vertigo (Table 1 B and C) By *vertiginous attack* is meant vestibular hallucination which has a sudden onset usually without any obvious precipitating cause, and does not immediately show signs of subsiding on lying still *Movement vertigo* denotes vestibular hallucination or balance disturbance which is elicited by head movement or a change in direction of the gaze *Movement vertigo* occurs both alone and in association with an attack.

In most attacks, even the severe ones, the spontaneous vertigo can be overcome fairly rapidly usually after a few minutes, if the patient assumes a particular position and lies still with his eyes closed. Subsequently vertigo appears only on changes in position, to which tolerance is increased successively When evaluating the duration of the attack, we—as the patients usually do spontaneously—have included the first postictal period with marked movement vertigo, which prevents the patient from leaving his bed or moving about without much inconvenience There is then found to be an apparently natural division into two durations of attack, which are also related to the intensity of vertigo Short attacks occur which cease in a few or some 10 to 15 minutes if the patient sits or lies fairly still as well as longer ones, lasting for one or several hours,

TABLE 1 Grading of symptoms in Venereal disease according to criteria set up in present study

C.T. 1	II Vestigialness black	C. Min or 1 lig	30 Gene 1 condition
1. N.Y. 03 S.H. part	Near	Near	N. complete
10 S.H. or 11th or 12th part 10	Subsides or frequent broadened to the slightest part erect or so but brief (1/2 h L in mouth	Large side of neck broadened to the slightest part Erect or so slightest part slightest part	Complete without to with limits then to with
13 Crotalaria. Flacuat to from slight sordid			
20 Crotalaria. sordid side or part 10 from 10 to 10 sordid Internit, where	1 line to 1 brief black. 2 mouth 1 line length 1/2 h from 10 to 10 1 g. ma 2 mouth	Short period or (per 10) with 10 balance di 10	Complete 10 even 10 to 10 are 10 from 10
2. Crotalaria. Flacuat ling from sordid to where			Complete 10 or 10 10 10
30 Crotalaria. where	Balance length 2 mouth	Longer period 10, prevalence of black 10 balance di 10	Complete 10 general 10 10

Available only to q1st treatment

And I would not only on treatment but it could be observed the attention focused on work, at

... ordinary routine environments, and as he concentrates

with initial severe rotatory vertigo and nausea. These types of attack are listed in the scale of grading with the borderline set at a duration of 1 hour (Table 13).

Grading of movement vertigo was less precise and more in terms of its practical consequences, such a prevalence of disturbed equilibrium (Table 1C).

Overlapping sometimes occurred between adjacent grades on the scale in which case the grades 1.0 and 2.0 were used. If both vertiginous attacks and movement vertigo were noted in the same month—which was not uncommon—they were evaluated collectively so that only one monthly value for vertigo was obtained for the statistical analysis (Table 2). This

- 3 Tiergruppe 4 Tiere nach einer Vorbehandlung mit $10 \times 300 \text{ mg/kg R 01}$
Keine Nebenerscheinungen.

Preparation

Die mit Nembutal ($4 \text{ mg}/100 \text{ g Körpergewicht}$) narkotisierten Meeresschweinchen wurden nach einer Tracheotomie in einem speziellen Kopfhalter so eingespannt, daß der Kopf frei zugänglich blieb. Abtragen des äußeren Gehörganges bis zum knöchernen Teil. Freilegen der Bulla mastoidea. Eröffnen der Bulla bis das runde Fenster gut erreichbar war. Kontrolle des Trommelfells und der Gehörknöchelchenkette auf normale Verhältnisse. Zur Ableitung der langsamen Rindenpotentiale Freilegen der contralateralen Rinde. Hierbei Abtragen der knöchernen Schädeldecke und vorsichtiges Abpräparieren der Dura. Während des Experimentes sofortiges und dauerndes Wärmen der Rinde mit körperwarmem Paraffinöl. Wärmen der Tiere mit einer Infrarot-Lampe und Verabfolgen von Nembutal und physiologischer Kochsalzlösung je nach Bedarf.

Versuchsanordnung

Die Versuchstiere wurden nach der entsprechenden Vorbehandlung in einer reflexionsfreien, elektrisch abgeschirmten Kammer (Brummeinstreuung $5 \mu\text{V}$) einer monauralen Beschallung unterzogen. Als elektronakustischer Wandler diente ein abgeschirmter dynamischer Kleinkopfhörer (Beyer Type DT 507) dessen vorgesetzte 3 cm lange Glasrohre an den knöchernen Teil des äußeren Gehörganges fest angesetzt wurde, und der etwa 0.5 cm vor dem Trommelfell abstrahlte. Bei früheren Versuchsserien (Stange, Spreng & Keidel 1964) ist bei derselben Beschallungsart der tatsächlich auftretende Schalldruck mit einer direkt oberhalb des Trommelfells liegenden Schalldrucksonde (Brüel & Kjær Type 4133) absolut gemessen und oscillographisch auf Verzerrungen kontrolliert worden. Ein Pulsgenerator (Tektronix Type 101) zusammengeschaltet mit einem Reizgerät (RG ■ Spreng 1964) lieferten Rechteckimpulse einer konstanten Dauer von $200 \mu\text{sec}$, aber variabler Folgefrequenz, die in dB-Stufen mit Hilfe eines Attenuators (Radiometer Type LP 7) abgeschwächt werden konnten wobei Abschwächung 0 dB stets 105 dB SPL entsprach. Durch eine Relaischaltung wurde erreicht, daß bei Registrierung nacheinander mit einer durch die Trägheit der Relais bedingten Verzögerung zunächst der Verschluss der Registrierkamera geöffnet, dann der Strahl des Registrieroscillographen (Tektronix Type 502 und Tektronix Type 564) einmalig getriggert wurde und dann erst die Rechteckimpulse auf das Tierohr gelangten. So war es möglich, daß die Registrierung stets das auf den ersten Rechteckimpuls folgende Summenaktionspotential oder langsame Rindenpotential enthält. Eine ausführliche und blockschematische Darstellung dieser Versuchsanordnung findet sich in einer früheren Arbeit (Stange, Spreng & Keidel 1964). Zum Erhalt der Summenaktionspotentiale

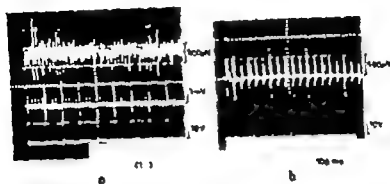


Abb. 1. (a) Oscillogramm zum langsame Rindenpotential (SCP) und der Summenpotential (SP) des X. acusticus bei einer Reizfrequenz von 2/sec. (b) Oscillogramm zum langsame Rindenpotential (SCP) und der Summenpotential (SP) des X. acusticus bei einer Reizfrequenz von 20/sec. Die langsame Rindenpotential (SCP) zeigt eine deutliche Adaptation über die Zeit, während das Summenpotential (SP) relativ stabil bleibt.

erfolgte die Ableitung am hinteren Wall des runden Fensters der Tiere wobei im Elektro II durch Veränderung der Elektrodenlage immer der Ort der größten Potentialamplitude aufgesucht wurde. Die Registrierungen der langsamen Rindenpotentiale erfolgten durch Ableitung an der akustischen Rinde (AI) wobei auch hier stets der Ort der größten Potentialamplitude ermittelt wurde. Die Potentiale wurden mit abgeschirmten 0,2 mm Platindrahtelektroden über einen Differenzverstärker (Tektronix Type 122) abgeleitet und oscillographisch und photographisch registriert. Entsprechend registriert zeigt die Abb. 1 bei gleichzeitiger Ableitung der langsamen Rindenpotentiale des kontralateralen akustischen Cortex und der Summenpotentialiale des X. acusticus bei Durchleitung mit einer Reizfrequenz von 2/sec ist deutlich, daß hierbei nur das langsame Rindenpotential Adaptation zeigt (Abb. 1a). Deutliche Adaptation des Summenpotentialiale ist erst bei einer Reizfrequenz von 20/sec zu registrieren (Abb. 1b). Diese Oscillogramme zeigen die beiden Teile des Adaptationszeitganges, den "initial spike" der ersten und späteren Reizantwort, als dynamischer Wert bezeichnet, und das "steady state spikes" die adaptierten Reizantworten, als statische Werte bezeichnet. Hierbei ist nun gut zu erkennen, daß die statische Werte der langsamen Rindenpotentiale im Mittel erst nach 2,5 sec die der Summenpotentialiale bereits im Mittel nach 100-200 ms erreicht werden. Da bei niedrigen Reizfrequenzen (von 2/sec bis 20/sec) nur die langsamen Rindenpotentiale aber nicht die Summenpotentialiale Adaptation zeigen, kann über diese Adaptationszeitgänge getrennt eine periphere und zentrale Beeinflussung des akustischen Informationskanals mit einem Pharmakon untersucht werden.

Auswertung

Zum Aufstellen der peripheren und zentralen Adaptationsfächer nach Keldel wurde die Amplitude der ersten unadaptierten Reizantwort sowie ein Mittelwert der adaptierten Reizantworten benötigt trägt man die Amplituden der Summenaktionspotentiale, bzw der langsamen Rindenpotentiale über der Lautstärke (Abschwächung der Schallstärke in dB-Stufen) mit der jeweiligen Reizfolgefrequenz als Parameter auf Für die peripheren Adaptationsfächer wurden Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 50/sec, 200/sec, 500/sec und 1000/sec für die zentralen Adaptationsfächer Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 5/sec, 10/sec und 20/sec verwandt Hierbei ergeben die Amplituden der ersten, unadaptierten Potentiale die dynamische Kurve die mit steigender Folgefrequenz der Rechteckimpulse stets kleiner werdenden Mittelwerte der adaptierten Potentiale die statischen Kurven

ERGEBNISSE

Die mit dieser Methodik aufgestellten peripheren und zentralen Adaptationsfächer zeigen die Abbildungen 2 und 3 Hierbei ist in der Ordinate die Höhe der gemessenen Potentiale, in der Abszisse die Abschwächung der Schallstärke in dB und in der dritten Ordinate die steigende Dosierung des Pharmakon R 94 aufgetragen Die verschiedenen Reizfolgefrequenzen dienen als Parameter Die Fächer wurden aus den Mittelwerten der jeweils angegebenen Anzahl von Versuchstieren gewonnen, wobei bei jedem Tier durchschnittlich vier bis fünf Registrierungen des gesamten Adaptationsfächers möglich gewesen sind Anschließend wurde jeder gewonnene Mittelwert statistisch berechnet

Der Einfluß von R 94 auf *Erregung und Adaptation des Cortischen Organs* ist an Hand der *peripheren Adaptationsfächer* abhängig von der steigenden Dosierung des Pharmakon R 94 Hierbei stellen die Diagramme der Abb 2 rechts den Normalfächer in der Mitte den Fächer nach 10×150 mg/kg R 94 und links den Fächer nach 10×300 mg/kg R 94 dar Es ist sofort zu erkennen, daß die Potentialhöhe aller nicht adaptierten und adaptierten Summenaktionspotentiale des N. acusticus mit steigender Dosierung von R 94 zunimmt Hierbei ist im Vergleich zur Norm im Fächer nach 10×150 mg/kg die Erhöhung der dynamischen Kennlinie im Bereich von Abschwächung 0 bis -30 dB (10-20%) nicht eindeutig signifikant (1-2 σ) aber bei -40 dB (40%) signifikant (3 σ) wobei ab -50 dB die Werte mit den Kontrollwerten übereinstimmen Die statischen Kurven im Fächer 10×150 mg/kg zeigen im Vergleich zur Norm bei allen Reizfolgefrequenzen bis -40 dB eine eindeutig signifikante Erhöhung (2,5-6 σ) von 20-60% Dann liegen auch hier ab -50 dB alle statischen Werte innerhalb der Streubreite der Normwerte (1 σ) Eine Schwellenverschiebung findet nicht statt Beim Adaptationsfächer nach 10×300 mg/kg zeigen die dynamischen und alle statischen Kennlinien bis -40 dB eine signifikante Erhöhung um 40-100% im Vergleich zur Norm (3-10 σ) Hier liegen dann

Auswertung

Zum Aufstellen der peripheren und zentralen Adaptationsfächer nach Heidel wurde die Amplitude der ersten unadaptierten Reizantwort, sowie ein Mittelwert der adaptierten Reizantworten benötigt. trägt man die Amplituden der Summenaktionspotentiale, bzw der langsamen Rindenpotentiale, über der Lautstärke (Abschwächung der Schallstärke in dB-Stufen) mit der jeweiligen Reizfolgefrequenz als Parameter auf. Für die peripheren Adaptationsfächer wurden Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 50/sec, 200/sec, 500/sec und 1000/sec, für die zentralen Adaptationsfächer Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 5/sec, 10/sec und 20/sec verwandt. Hierbei ergeben die Amplituden der ersten unadaptierten Potentiale die dynamische Kurve die mit steigender Folgefrequenz der Rechteckimpulse stets kleiner werdenden Mittelwerte der adaptierten Potentiale die statischen Kurven

ERGEBNISSE

Die mit dieser Methodik aufgestellten peripheren und zentralen Adaptationsfächer zeigen die Abbildungen 2 und 3. Hierbei ist in der Ordinate die Höhe der gemessenen Potentiale, in der Abzisse die Abschwächung der Schallstärke in dB und in der dritten Ordinate die steigende Dosierung des Pharmakon R 94 aufgetragen. Die verschiedenen Reizfolgefrequenzen dienen als Parameter. Die Fächer wurden aus den Mittelwerten der jeweils angegebenen Anzahl von Versuchstieren gewonnen, wobei bei jedem Tier durchschnittlich vier bis fünf Registrierungen des gesamten Adaptationsfächers möglich gewesen sind. Anschließend wurde jeder gewonnene Mittelwert statistisch berechnet.

Der Einfluß von R 94 auf *Erregung und Adaptation des Cortischen Organs* ist an Hand der *peripheren Adaptationsfächer* abhängig von der steigenden Dosierung des Pharmakon R 94. Hierbei stellen die Diagramme der Abb. 2 rechts den Normalfächer in der Mitte den Fächer nach 10×150 mg/kg R 94 und links den Fächer nach 10×300 mg/kg R 94 dar. Es ist sofort zu erkennen, daß die Potentialhöhe aller nicht adaptierten und adaptierten Summenaktionspotentiale des N. acusticus mit steigender Dosierung von R 94 zunimmt. Hierbei ist im Vergleich zur Norm im Fächer nach 10×150 mg/kg die Erhöhung der dynamischen Kennlinie im Bereich von Abschwächung 0 bis -30 dB (10-20%) nicht eindeutig signifikant (1-2 σ) aber bei -40 dB (40%) signifikant (3 σ) wobei ab -50 dB die Werte mit den Kontrollwerten übereinstimmen. Die statischen Kurven im Fächer 10×150 mg/kg zeigen im Vergleich zur Norm bei allen Reizfolgefrequenzen bis -40 dB eine eindeutig signifikante Erhöhung (2,5-6 σ) von 20-60%. Dann liegen auch hier ab -50 dB alle statischen Werte innerhalb der Streubreite der Normwerte (1 σ). Eine Schwellenverschiebung findet nicht statt. Beim Adaptationsfächer nach 10×300 mg/kg zeigen die dynamischen und alle statischen Kennlinien bis -40 dB eine signifikante Erhöhung um 40-100% im Vergleich zur Norm (3-10 σ). Hier liegen dann



3. 11. 1904
20. 11. 1904
4. 12. 1904

3. 11. 1904
20. 11. 1904
4. 12. 1904

3. 11. 1904
20. 11. 1904
4. 12. 1904

Am 2. 11. 1904 ist der Name bekannt geworden. Der Name ist in der Liste der Namen der Teilnehmer der Prüfung. Der Name ist in der Liste der Namen der Teilnehmer der Prüfung. Der Name ist in der Liste der Namen der Teilnehmer der Prüfung.

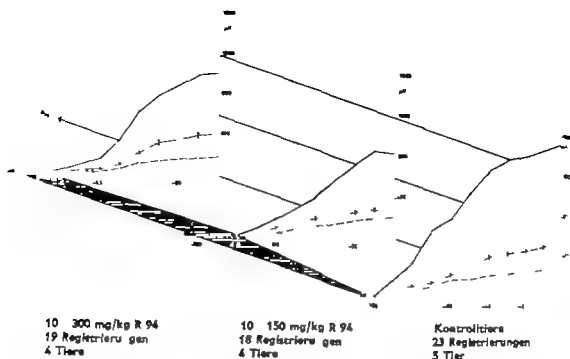
Auswertung

Zum Aufstellen der peripheren und zentralen Adaptationsfächer nach Keldel wurde die Amplitude der ersten, unadaptierten Reizantwort, sowie ein Mittelwert der adaptierten Reizantworten benötigt, trägt man die Amplituden der Summenaktionspotentiale bzw. der langsamen Rindenpotentiale, über der Lautstärke (Abschwächung der Schallstärke in dB-Stufen) mit der jeweiligen Reizfolgefrequenz als Parameter auf. Für die peripheren Adaptationsfächer wurden Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 50/sec, 200/sec, 500/sec und 1000/sec, für die zentralen Adaptationsfächer Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 5/sec, 10/sec und 20/sec verwandt. Hierbei ergeben die Amplituden der ersten, unadaptierten Potentiale die dynamische Kurve, die mit steigender Folgefrequenz der Rechteckimpulse stets kleiner werdenden Mittelwerte der adaptierten Potentiale die statischen Kurven.

ERGEBNISSE

Die mit dieser Methodik aufgestellten peripheren und zentralen Adaptationsfächer zeigen die Abbildungen 2 und 3. Hierbei ist in der Ordinate die Höhe der gemessenen Potentiale, in der Abszisse die Abschwächung der Schallstärke in dB und in der dritten Ordinate die steigende Dosierung des Pharmakon R 94 aufgetragen. Die verschiedenen Reizfolgefrequenzen dienen als Parameter. Die Fächer wurden aus den Mittelwerten der jeweils angegebenen Anzahl von Versuchstieren gewonnen, wobei bei jedem Tier durchschnittlich vier bis fünf Registrierungen des gesamten Adaptationsfächers möglich gewesen sind. Anschließend wurde jeder gewonnene Mittelwert statistisch berechnet.

Der Einfluß von R 94 auf Erregung und Adaptation des Cortischen Organs ist an Hand der peripheren Adaptationsfächer abhängig von der steigenden Dosierung des Pharmakon R 94. Hierbei stellen die Diagramme der Abb. 2 rechts den Normalfächer in der Mitte den Fächer nach 10×150 mg/kg R 94 und links den Fächer nach 10×300 mg/kg R 94 dar. Es ist sofort zu erkennen, daß die Potentialhöhe aller nicht adaptierten und adaptierten Summenaktionspotentiale des N. acusticus mit steigender Dosierung von R 94 zunimmt. Hierbei ist im Vergleich zur Norm im Fächer nach 10×150 mg/kg die Erhöhung der dynamischen Kennlinie im Bereich von Abschwächung 0 bis -30 dB (10–20%) nicht eindeutig signifikant (1–2 σ), aber bei -40 dB (40%) signifikant (3 σ), wobei ab -50 dB die Werte mit den Kontrollwerten übereinstimmen. Die statischen Kurven im Fächer 10×150 mg/kg zeigen im Vergleich zur Norm bei allen Reizfolgefrequenzen bis -40 dB eine eindeutig signifikante Erhöhung (2,5–6 σ) von 20–60%. Dann liegen auch hier ab -50 dB alle statischen Werte innerhalb der Streubreite der Normwerte (1 σ). Eine Schwellenverschiebung findet nicht statt. Beim Adaptationsfächer nach 10×300 mg/kg zeigen die dynamischen und alle statischen Kennlinien bis -40 dB eine signifikante Erhöhung um 40–100% im Vergleich zur Norm (3–10 σ). Hier liegen dann



Ann. 3 Adaptationsfelder der langsamen Rindenpotentiale des akustischen Cortex. Ordinate Höhe der gemessenen Potentiale: Abszisse: Abklingzeit der Schallstärke in dB wobei Abschwächung 0 dB = 103 dB SPL entspricht Dritte Ordinate Steigende Dosierung von R 94 Parameter sind die verschiedenen Reizfrequenzen 1/sec — 5/sec - - - - 10/sec - - - - 20/sec Ein Längsbalken bedeutet 1 cm

alle Werte ab -50 dB ebenfalls im Bereich der Norm (1-1,5 σ) und es zeigt sich ebenfalls keine Schwellenverschiebung

Beim Vergleich des Fächers 10 \times 150 mg/kg R 94 mit dem Fächer 10 \times 300 mg/kg R 94 ergibt sich für den letzteren Fächer eine signifikante Erhöhung (3-8 σ) aller dynamischen und statischen Werte bis -40 dB (bei 1/sec bis -30 dB) von 30-70%. Somit sind bis zu einer Schallstärke von Abschwächung 0 dB bis -40 dB alle drei peripheren Adaptationsfelder in Abhängigkeit von der Dosis des R 94 und zwar im Sinne einer Erhöhung aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale des N. acusticus, signifikant unterschiedlich.

Ein völlig entgegengesetztes Verhalten zeigen die zentralen Adaptationsfelder bei Registrierung der langsamen Rindenpotentiale des akustischen Cortex unter dem Einfluß dieser steigenden Dosierung von R 94 (Abb. 3). Hier findet sich beim Fächer mit 10 \times 150 mg/kg R 94 eine signifikante Minderung (3-4 σ) aller adaptierten und nicht adaptierten Potentiale von 40-100%. Außerdem besteht hier eine Schwellenverschiebung im Mittel von 22 dB. Eine geringere Schädigung weisen die zentralen akustischen Bloppotentiale bei der höchsten Dosierung (10 \times 300 mg/kg R 94) auf. Die dynamische Kennlinie dieses Fächers ist im Vergleich zur Norm zwar noch signifikant (2-3 σ) geschädigt, weist aber im Bereich von Abschwächung 0 dB bis -40 dB im Vergleich zur dynamischen Kennlinie des Fächers mit 10 \times 150 mg/kg R 94 um 10-25% höhere Werte (2-3 σ) auf. Bei der sta

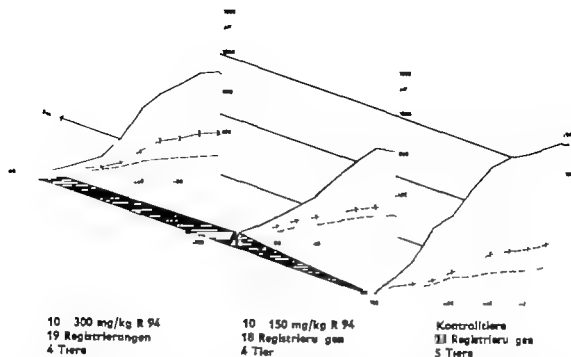


Abb. 3 Adaptationsfelder der langsamen Rindenpotentiale des kaudalen Cortex. Ordinate Höhe der gemessenen Potentiale. Abszisse Abschwächung der Schallstärke in dB, wobei Abschwächung 0 dB = 105 dB SPL entspricht. Dritte Ordinate Steigende Dosis von R 94. Parameter sind die verschiedenen Reizfolgefrequenzen 1/sec — 5/sec ---- 10/sec - - - 20/sec. Ein Längsbalken bedeutet 1 σ .

alle Werte ab -50 dB ebenfalls im Bereich der Norm (1-1,5 σ) und es zeigt sich ebenfalls keine Schwellenverschiebung.

Beim Vergleich des Fächers 10 \times 150 mg/kg R 94 mit dem Fächer 10 \times 300 mg/kg R 94 ergibt sich für den letzteren Fächer eine signifikante Erhöhung (3-6 σ) aller dynamischen und statischen Werte bis -40 dB (bei 1/sec bis -30 dB) von 30-70%. Somit sind bis zu einer Schallstärke von Abschwächung 0 dB bis -40 dB alle drei peripheren Adaptationsfelder in Abhängigkeit von der Dosis des R 94 und zwar im Sinne einer Erhöhung aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale des N. acusticus, signifikant unterschiedlich.

Ein völlig entgegengesetztes Verhalten zeigen die *entralen Adaptationsfelder* bei Registrierung der langsamen Rindenpotentiale des *akustischen Cortex* unter dem Einfluß dieser steigenden Dosierung von R 94 (Abb. 3). Hier findet sich beim Fächer mit 10 \times 150 mg/kg R 94 eine signifikante Minderung (3-4 σ) aller adaptierten und nicht adaptierten Potentiale von 40-100%. Außerdem besteht hier eine Schwellenverschiebung im Mittel von 22 dB. Eine geringere Schädigung weisen die zentralen akustischen Bloppotentiale bei der höchsten Dosierung (10 \times 300 mg/kg R 94) auf. Die dynamische Kennlinie dieses Fächers ist im Vergleich zur Norm zwar noch signifikant (2-3 σ) geschädigt, weist aber im Bereich von Abschwächung 0 dB bis -40 dB im Vergleich zur dynamischen Kennlinie des Fächers mit 10 \times 150 mg/kg R 94 um 10-25% höhere Werte (2-3 σ) auf. Bei der sta

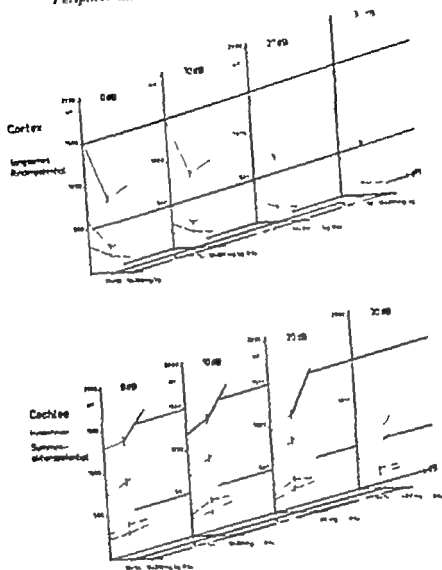


Abb. 4. Übersicht über die Versuchsergebnisse der zentralen (oberes Diagramm) und peripheren (unteres Diagramm) Ableitungen über dem Einfluß steigender Dosierung von R 91. Ordinate: Höhe der gemessenen Potentialabweichung; steigende Dosierung von R 91. Dritte Ordinate: Abweichung der Schallstärke in dB. Pfeile markieren die verschiedenen Reizfrequenzen (Abb. 2 und 3). Ein Längsbalken bedeutet 12. Die gegensätzliche pathophysiologische Reaktion der Peripherie und der Rinde des akustischen Informationskanals bei der Wirkung von einem Pharmakon wird hier besonders deutlich.

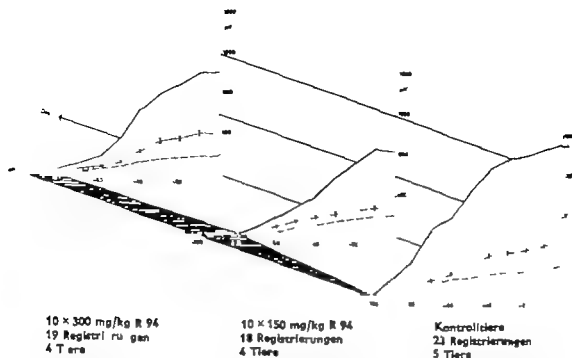


Abb. 3 Adaptationsfläche der langsamen Rindenpotentiale des akustischen Cortex. Ordinat: Höhe der gemessenen Potentiale Abzisse: Abschwächung der Schallstärke in dB, wobei Abschwächung 0 dB = 103 dB SPL entspricht. Dritte Ordinate: Steigende Dosis von R 94. Parameter sind die verschiedenen R 94-Frequenzen: 1 sec — 5/sec — — — 10/sec — — — 20/sec. Ein Längsbalken bedeutet 1 G.

alle Werte ab -50 dB ebenfalls im Bereich der Norm ($1-1.5 \bar{\sigma}$) und es zeigt sich ebenfalls keine Schwellenverschiebung.

Beim Vergleich des Fächers 10×150 mg/kg R 94 mit dem Fächer 10×300 mg/kg R 94 ergibt sich für den letzteren Fächer eine signifikante Erhöhung ($3-6 \bar{\sigma}$) aller dynamischen und statischen Werte bis -40 dB (bei 1/sec bis -80 dB) von 30–70%. Somit sind bis zu einer Schallstärke von Abschwächung 0 dB bis -40 dB alle drei peripheren Adaptationsfelder in Abhängigkeit von der Dosis des R 94, und zwar im Sinne einer Erhöhung aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale des N. acusticus, signifikant unterschiedlich.

Ein völlig entgegengesetztes Verhalten zeigen die zentralen Adaptationsfelder bei Registrierung der langsamen Rindenpotentiale des akustischen Cortex unter dem Einfluß dieser steigenden Dosierung von R 94 (Abb. 3). Hier findet sich beim Fächer mit 10×150 mg/kg R 94 eine signifikante Minderung ($3-4 \bar{\sigma}$) aller adaptierten und nicht adaptierten Potentiale von 40–100%. Außerdem besteht hier eine Schwellenverschiebung im Mittel von 22 dB. Eine geringere Schädigung weisen die zentralen akustischen Bio-potentiale bei der höchsten Dosierung (10×300 mg/kg R 94) auf. Die dynamische Kennlinie dieses Fächers ist im Vergleich zur Norm zwar noch signifikant ($2-3 \bar{\sigma}$) geschädigt, weist aber im Bereich von Abschwächung 0 dB bis -40 dB im Vergleich zur dynamischen Kennlinie des Fächers mit 10×150 mg/kg R 94 um 10–25% höhere Werte ($2-3 \bar{\sigma}$) auf. Bei der sta-

chungen deutlich, daß das Pharmakon R 91 nur die inneren Haarzellen des Cortischen Organ beeinflusst.

Diese Untersuchungsergebnisse sollen deshalb dahingehend gedeutet werden, daß es sich bei dem Einfluß des Pharmakon R 91 auf das akustische Sinnessystem um eine echte gegensätzliche pathophysiologische Reaktion im des Cortischen Organ einerseits, zentraler Hirnabschnitte andererseits handelt, da das Maximum des Einflusses peripher und zentral nicht bei derselben Dosisierung des R 91 liegt, und peripher nur die inneren Haarzellen betroffen sind. Somit scheint die Erhöhung der peripheren Potentiale hier nicht sekundär etwa durch eine zentrale akustische Schädigung, hervorgerufen zu sein, sondern primär durch eine Beeinflussung des Sinnessystems durch das Pharmakon. Dieser Gedankengang, daß durch eine isolierte Schädigung zentraler akustischer Bahnen eine signifikante Erhöhung der Summenaktionspotentiale eintritt ist inzwischen elektrophysiologisch und morphologisch experimentell gesichert (Stange 1965, Stange, Deck & Holz, Zöllner & Stange 1966 f.). Diese unterschiedliche entgegengesetzte Beeinflussung von Peripherie und Rinde des akustischen System durch nur ein Pharmakon kann als ein weiterer Beweis für die Existenz einer jeweils eigenen „peripheren Kurzzeit-Adaptation“ und einer „zentralen Langzeit-Adaptation“ (Heidel) angesehen werden.

DISCUSSION

In previous experiments dynamic and steady-state parts of the time course of adaptation were obtained for cochlea-removed window compound action potentials of Cortex V (slow evoked potentials to acoustic stimuli) with of variable intensities and repetition rates of three groups of guinea pigs: (1) control animals, (2) after 10-150 mg/kg R 91, (3) after 10-300 mg/kg R 91, a new anticholinergic drug (N-benzyl-N-allyl-N-isopropyl urea) blocking the initial spike amplitudes and the steady-state amplitudes, the latter with repetition rates of click series. Parameters gain and peak pressure level received the time course of adaptation (according to Köhler).

R 91 affected in dependence of the dose as in reverse of the dynamic and steady-state values of the compound action potentials (only inner hair cells) but a decrease of the dynamic and steady-state values of the low end of potentials. The doses of 10-150 mg/kg R 91 resulted in the maximum of the suppression of the cortical time course of adaptation, but the dose of 10-300 mg/kg R 91 affected in maximum of the augmentation of the peripheral time course of adaptation. These measurements resulted in a further proof of the existence of the "peripheral short-time-adaptation" and of the cortical long-time-adaptation, which is used in different manner by one pharmacology.

LITERATUR

- DECK, C. L., 1961 Histology of the Otter. In: *Handbook of Otology*, N. W. and O. H. H. Lunde (Hrsg.), J. Berendes, R. Link, F. Zöllner Ed., III Teil, S. 77 Stuttgart-Thieme 1961.

tischen Kennlinie von 5/sec beim Fächer 10×300 mg/kg R 94 ist im Bereich von Abschwächung 0 dB bis -30 dB ebenfalls eine Erhöhung der Potentiale um 20–25% im Vergleich zum Fächer mit 10×150 mg/kg R 94 zu verzeichnen, (2 $\bar{\sigma}$) während ab -40 dB die Schädigung der Potentiale bei 10×150 mg/kg und bei 10×300 mg/kg R 94 gleich sind. Alle Werte der statischen Kennlinien von 10/sec und 20/sec weisen bei 10×150 mg/kg und bei 10×300 mg/kg R 94 im Grade ihrer Schädigung keine signifikanten Unterschiede auf (0–1 $\bar{\sigma}$). Somit ist die Schädigung der dynamischen und eines Teils der statischen Werte der langsamen Rindenpotentiale des akustischen Cortex bei einer Dosierung von 10×150 mg/kg R 94 stärker als bei einer Dosierung von 10×300 mg/kg R 94 wenn auch dieser Befund nicht eindeutig signifikant ist (2 $\bar{\sigma}$). Außerdem beträgt bei einer Dosierung von 10×300 mg/kg R 94 die Schwellenverschiebung im Mittel nur 15 dB.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Diese Ergebnisse zeigen eine jeweils unterschiedliche Beeinflussung des Cortischen Organs und der akustischen Rinde durch das Pharmakon R 94. Einen Überblick über alle Versuchsergebnisse gibt die Abbildung 4 in der alle Meßergebnisse für den Bereich der Abschwächungen 0 dB bis -30 dB im oberen Diagramm für den akustischen Cortex, im unteren Diagramm für die Cochlea eingetragen sind.

Wenn auch eine Vinderung der zentralen Schädigung die bei 10×150 mg/kg R 94 eintritt nach höchster Dosierung R 94 (10×300 mg/kg) nicht eindeutig signifikant (nur 2 $\bar{\sigma}$) zu sein scheint so kann doch von einer gewissen Erholung, vor allem für den dynamischen Bereich gesprochen werden, wofür auch die dabei auftretende Verbesserung der Hörschwelle im Mittel um 7 dB spricht. Die audilogisch am Menschen festgestellten intermittierenden Hörstörungen (De Sa & Bhargava 1966) sind somit sicher zentralen Ursprungs, wobei an Hand dieser Untersuchungen am Tier nicht gesagt werden kann, an welcher Stelle der zentralen akustischen Bahnen morphologisch diese Schädigung durch R 94 eingetreten ist. Leider reichte hier die zur Verfügung gestellte Menge des R 94 für genaue ergänzende histologische Untersuchungen wie sie bei isolierter zentraler akustischer Schädigung durch Neomycin sowie der Aufhebung dieses Schadens durch Ozothin möglich gewesen sind (Stange Beck & Holz, noch nicht veröffentlicht; Zollner & Stange 1966/67) nicht aus. Die eindeutig signifikante Erhöhung aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale hat im Gegensatz dazu ihr Maximum auch bei der höchsten Dosierung des R 94. Betrachtet man hierbei den peripheren Adaptationsfächer als Addition der Integrale von zwei Verteilungskurven der beiden Sinneszellpopulationen im Cortischen Organ eine Vorstellung die elektrophysiologisch und morphologisch gesichert erscheint (Stange Spreng & Heldel 1964; Stange Holz, Terayama & Beck 1966) so wird an Hand dieser Untersu-

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF THE RESULTS OF LARYNGECTOMY MODIFIED BY POLYESTER COATING OF THE OESOPHAGEAL WALL

A RADZIMIŃSKI and S. SZYNDZIKOWSKI
Łódź, Poland

From the Department of Otolaryngology (Head Prof. A. Radziwiński)
and the Department of Pathology (Head Prof. A. Pruszyński)
Medical Academy, Łódź

Results of the control examination of patients after laryngectomy have been summarised. These examinations were performed within the period of 1-2 years after total laryngectomy with the atrophic reinforcement of the oesophagus wall by implanted polyester net. Clinical survey was completed in 13 cases. Five patients died. Two of them were subjected to the post-mortem examination with routine microscopical survey of the net and surrounding tissues. Conclusions were drawn concerning the resistance of the plastic material, the mode of incorporation of the net and the reaction of human tissues against the foreign body.

The preliminary report on total laryngectomy and reinforcement of the oesophagus by an implanted polyester net was published recently in this journal (Radziwiński, 1964). Long-term results of the above surgical procedure are summarised in the present study.

Knitted nets produced from terytal (also known as dacron, terylene, lanon, etc.) were employed.

Clinical Investigations

From the 20 cases operated upon, five persons have not survived the period of one year following the operation. They died mainly as a result of the subsequent growth of the cancer. The remaining 15 patients when subjected to the control examinations, did not report any serious complaints. They were able to swallow liquids and solid food in a normal way. In the postoperative period the scar was smooth. There was no apparent thickening or swelling of the skin or within the underlying tissues. No fistulae were encountered.

X-ray therapy previous to laryngectomy does not favour the postoperative wound healing. In such a case the process of healing is usually delayed, owing to secondary changes of the irradiated skin, oesophageal wall and

- 1964: Biochemie des Ohres. In *Handbuch der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrsg J Berendes, R Link, F Zöllner Bd. III Teil 1 S. 116 Stuttgart Thieme 1964
- DAVIS, H 1961: Peripheral coding of auditory information In: *Sensory communication*, Ed. W. A. Rosenblith New York: Wiley 1961
- DE SA, J V und BHARGAVA, K H 1967: A study of experimental deafness in human volunteers with a new antidiabetic drug R 94 *Acta Otolaryng* (Stockh.) (im Druck)
- HAWKINS, J E., JR., 1964: Hearing *Ann Rev Physiol* 26 453
- KEIDEL, W D 1961: Rankes Adaptationstheorie *Z Biol* 112 411
- 1964: Physiologie des Innenohres. In: *Handbuch der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrsg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd. III Teil 1 S. 235 Stuttgart Thieme 1964
- 1966: Anatomie und Elektrophysiologie der zentralen akustischen Bahnen. In: *Handbuch der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrsg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd III Teil 3 Stuttgart Thieme 1966.
- 1965: Neuere Ergebnisse der Physiologie des Hörens. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 185 548
- KEIDEL, W D KEIDEL, U O KIANG, N Y S und FRANKOFF, L., 1958: Time course of adaptation of evoked responses from the cat's somesthetic and auditory systems *Mass. Inst techn. RLE Quart Prog Rep.*
- KEIDEL, W D KEIDEL, U O und WIGAND, M 1961: Adaptation, loss or gain of sensory information. In: *Sensory communication* Ed W A Rosenblith. New York Wiley 1961
- RANKE, O F und LULLIES, H 1953: Gehör Stimme Sprache In *Lehrbuch der Physiologie* Hrsg W Trendelenburg und E. Schütz. Berlin, Göttingen, Heidelberg Springer
- SPRENG, M 1964: Ein kleines transistorisiertes Rechteckimpuls-Regelgerät *Z Biol* 114 18
- SPRENG, M und KEIDEL, W D 1964: Adaptation Nicht mechanische Eigenschaften des Innenohres. *Pflügers Arch. Ges Physiol* 279 R11
- STANGE, G 1966: Adaptation — ein Kriterium zur Funktion des akustischen Sinnessystems. Vortrag 37 Jahresvers. Ges. Deutsch Hals-Nasen u. Ohrenärzte v. 22.-26. Mai 1966 in Saarbrücken. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk.* 187 605
- STANGE, G HOLZ, E., TERAYAMA, Y. und BECK, CHL., 1966: Korrelation morphologischer, biochemischer und elektrophysiologischer Untersuchungsergebnisse des akustischen Systems. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* 186 279
- STANGE, G KAUFMANN, F SPRENG, M und THIESSEN, J 1962: Influence of kanamycin and Streptomycinsulfate to peripheral and cortical time course of adaptation to auditory stimuli in the cat XXII Int. Congr Physiol Science, Leiden, 1962. *Excerpt Med Int Congr Ser* 48 1249
- STANGE, G SPRENG, M und KEIDEL, U O 1964: Die Wirkung von Streptomycinsulfat auf Erregung und Adaptation der Haarzellen des Cortischen Organes. *Pflügers Arch. Ges. Physiol* 279 99
- THIESSEN, J und KEIDEL, U O 1962: Zur Beeinflussung des Statoacusticus-Systems durch basische Antibiotika *Arch. Pharmaz.* 12 543
- TONGE, U AKANTHANARAYANAN K G MHAVALKAR, M Y SHAH, M H und DELIWALA, G V 1962: Hypoglycemia activity of *N*-benzenesulfonyl-*N*-iso-propylurea and *N*-Benzenesulphonyl-*N*-butylurea in experimental animals. *Natur* 193 881
- ZÖLLNER, F und STANGE, G 1966: Augmentation of the compound action potentials of the acoustic nerve by isolated damage of central auditory pathway VIII Congr Int Audiol Mexico-City 1966 *Int Audiol* (Amsterdam) 1967 (im Druck)

Universitätsklinik für Hals-Nasen- und
Ohrenkrankheiten
78 Freiburg/Brs., Deutschland

Eingegangen am 1. August 1966

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF THE RESULTS OF LARYNGECTOMY MODIFIED BY POLYESTER COATING OF THE OESOPHAGEAL WALL

A RADZIMIŃSKI and S SZENDROWSKI
Łódź, Poland

*From the Department of Otolaryngology (Head Prof A Radziwiński)
and the Department of Pathology (Head Prof A Pruszyński)
Medical Academy Łódź*

Results of the control examinations of patients after laryngectomy have been summarised. The examinations were performed within the period of 1-2 years after total laryngectomy with the alloplastic reinforcement of the oesophagus wall by implanted polyester net. Clinical survey was completed in 15 cases. Fifteen patients died. Two of them were subjected to the post mortem examination with routine microscopical assay of the net and surrounding tissues. Conclusions were drawn concerning the resistance of the plastic material, the mode of incorporation of the nets and the reaction of human tissues against the foreign body.

The preliminary report on total laryngectomy and reinforcement of the oesophagus by an implanted polyester net was published recently in this journal (Radziwiński, 1964). Long-term results of the above surgical procedure are summarised in the present study.

KnitTED nets produced from terylene (also known as dacron, terylene, lanon, etc.) were employed.

Clinical Investigations

From the 20 cases operated upon, five persons have not survived the period of one year following the operation. They died mainly as a result of the subsequent growth of the cancer. The remaining 15 patients, when subjected to the control examinations, did not report any serious complaints. They were able to swallow liquids and solid food in a normal way. In the postoperative area the scar was smooth. There was no apparent thickening or swelling of the skin or within the underlying tissues. No fistulae were encountered.

X-ray therapy previous to laryngectomy does not favour the postoperative wound healing. In such a case the process of healing is usually delayed owing to secondary changes of the irradiated skin, oesophageal wall and

- 1964 Biochemie des Ohres In *Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrg J Berendes, R Link, F Zöllner Bd III, Teil 1 S. 116 Stuttgart: Thieme 1964
- DAVIS, H 1961: Peripheral coding of auditory information. In *Sensory communication*, Ed W A Rosenblith, New York Wiley 1961
- DE SA, J V und BHARGAVA K B 1967: A study of experimental deafness in human volunteers with a new antidiabetic drug R 94 *Acta Otolaryng* (Stockh.) (im Druck)
- HAWKINS, J E., JR., 1964: Hearing *Ann. Rev. Physiol* 26 453
- KEIDEL, W D 1961 Rankes Adaptationstheorie *Z. Biol.*, 112 411
- 1964 Physiologie des Innenohres In *Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd. III Teil 1 S. 235 Stuttgart: Thieme 1964
- 1966 Anatomie und Elektrophysiologie der zentralen akustischen Bahnen. In: *Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd. III Teil 3 Stuttgart: Thieme 1966
- 1965: Neuere Ergebnisse der Physiologie des Hörens. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* 185 548.
- KEIDEL, W D KEIDEL, U O KIANG, N Y S und FRISWORTH L., 1958 Time course of adaptation of evoked responses from the cats somesthetic and auditory systems. *Mass. Inst. techn. RLE Quart. Prog. Rep.*
- KEIDEL, W D KEIDEL, U O und WIGAND, M 1961 Adaptation, loss of gain of sensory information In *Sensory communication* Ed. W A. Rosenblith. New York Wiley 1961
- RANKE, O F und LULLIES, H 1953 Gehör Stimme, Sprache In *Lehrbuch der Physiologie* Hrg W Trendelenburg und E. Schütz. Berlin, Göttingen, Heidelberg Springer
- SPRENG, M 1964: Ein kleines transistorisiertes Rechteckimpuls-Reizgerät *Z. Biol.* 114 18
- SPRENG, M und KEIDEL, W D 1964: Adaptation Nicht mechanische Eigenschaften des Innenohres. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 279 R11
- STANGE, G 1966: Adaptation — ein Kriterium zur Funktion des akustischen Sinnessystems Vortrag 37 Jahresversammlung Ges. Deutsch Hals-, Nasen- u. Ohrenärzte v. 22.-26. Mai 1966 in Saarbrücken. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* 187 605
- STANGE, G HOLZ, E., TERAYAMA, Y und BECK, CH., 1966: Korrelation morphologischer, biochemischer und elektrophysiologischer Untersuchungsergebnisse des akustischen Systems. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* 186 229
- STANGE, G KAUFMAN, F SPRENG, M und THIRIAUX, J 1962: Influence of Kanamycin and Streptomycin sulfate to peripheral and cortical mechanisms of adaptation to auditory stimuli in the cat. XXII Int. Congr. Physiol. Science Leiden, 1962. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* 48 1249
- STANGE, G SPRENG, M und KEIDEL, U O 1964 Die Wirkung von Streptomycin Sulfat auf Erregung und Adaptation der Haarzellen des Cortischen Organs. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 279 99
- THIRIAUX, J und KEIDEL, U O 1962 Zur Beeinflussung des Statoacusticus-Systems durch basisch Antibiotika. *Arzneimittelforsch.* 12 543
- TONEK, U ANANTHANARAYANAM, K G MHARALKAR, M Y SHIN, M H und DELIWALLA, C V 1962 Hypoglycaemic effect of N-benzenesulfonyl N-iso-propylurea and N-benzenesulphonyl N-butylurea in experimental animals *Natur* 193 891
- ZÖLLNER, F und STANGE, G 1966/67: Augmentation of the compound action potential of the acoustic nerve by isolated damage of central auditory pathway VIII Congr. Int. Audiol. Mexico-City 1966 *Int. J. Audiol.* (Amsterdam) 1967 (im Druck)

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenkrankheiten
78 Freiburg/Breisgau Deutschland

Eingegangen am 1. August 1966

wound. The peripheral parts of the terital net are already incorporated and lightly bound to the surrounding tissues. In the central part, the interstices of the net contain exudate but when approaching nearer to the edges they are also filled by poorly vascularised granulation tissue (Fig. 1) with multifocal inflammatory infiltration consisting mainly of the neutrophile granulocytes. Although giant polynuclear cells already exist around the single fibres separated from the yarn and imbedded in the granulation tissue (Fig. 1) no giant cells are present in the vicinity of such fibres when they are surrounded by sole exudate (Fig. 2).

In the most peripheral parts of the net granulation tissue rich in capillaries has grown into the meshes and underwent partially the fibrous transformation. It has produced band like fibrous capsules on the surface of the separate bundles of the terital yarn (Figs. 3-4). In the absence of such a capsule numerous giant cells are usually present. Also the granulation tissue distant from the bundles underwent partial fibrosis but here neither fibrous bands, nor giant cells have been formed (Fig. 5).

Within the threads of the yarn i.e. within the spaces between the terital fibres, mononuclear cells are present. They represent mainly various stages of the fibroblastic development. Other microscopical features evidence an advanced process of fibrillogenesis.

Case 2 A. D. aged 61 survived 360 days (ca 12 months) after the operation. The patient died as a result of cancer recurrence with extensive neoplastic infiltration of the soft tissues deep in the neck (Fig. 6). Owing to the same reasons fistula in the anterior part of the oesophageal wall has developed. Some of the surgical stitches fixing the net became detached. Subsequently the upper part of the net was dislocated into the lumen of the fistula. The middle part still not incorporated, is now situated within the sinusoidal space, lined partially by the paraneuridermal epithelium (Figs. 7-8). The space communicates with the lumen of the fistula.

The lower part of the net became satisfactorily incorporated. Separate bundles of the yarn lay within the compact fibrous scar (Fig. 9). Band like capsules formed by this tissue have surrounded circularly the terital threads. The capsules often contain focal accumulations of mononuclear cells. On the surface of these threads and fibres which have not been covered by fibrous capsules giant polynuclear cells consistently occur (Fig. 10).

DISCUSSION

Microscopical observations in the above-mentioned cases confirm the data from experimental investigations on terital implanted into human and animal tissues (Jasiński *et al.*, 1963; Szendzikowski & Szenik, 1964). In the patients after laryngectomy the conditions of healing and implant's incorporation are less favourable than the related conditions after ex-

muscles. After the operation necrosis of the skin and muscles often develops leading frequently to the formation of large oesophageal fistulae.

In addition to the above 20 cases laryngectomy with alloplastic reinforcement of the oesophagus was performed in 8 patients subjected previously to X-ray cancer therapy. In five of these cases the surgical wound has totally healed within 10 postoperative days. In another 2 patients necrosis of the skin and muscles developed and necessitated the surgical excision of the necrotic tissues. After all these events the polyester net became denuded. In spite of the unfavourable conditions of healing the peripheral parts of the implants were already satisfactorily incorporated. Later the granulation tissue growing from the vicinity of the implants edges gradually covered the surface of the nets. A further course of healing and scar formation were normal.

In the last patient from this group extensive tissue necrosis and local suppuration of the postoperative area caused total sequestration of the implant and resulted in the ultimate development of the large oesophageal fistula.

Previous experience of the author (Radziński 1964) and comparison of the fate of the above 3 cases justify the statement that in patients who had had X-ray therapy (and it was particularly clear in two of them) application of the polyester coating prevented serious postoperative complications with the eventual persisting defects of the skin and of the oesophageal wall. By the same token it has excluded the necessity of a prolonged postlaryngectomy treatment and saved the patients the suffering of further multistage plastic operations.

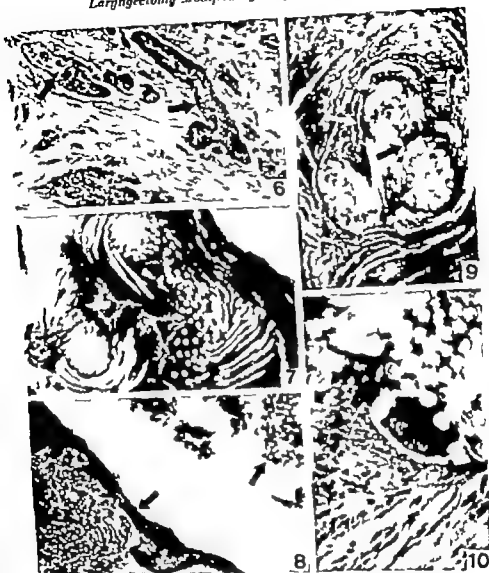
The peripheral portions of the surgical nets may become quickly and easily incorporated even in the presence of such lesions as muscle and skin necrosis. It is thus evident that application of knitted polyester net after laryngectomy provides conditions favourable to the closing of tissue defects as well as to the complete healing of the surgical wound.

Microscopical Examination

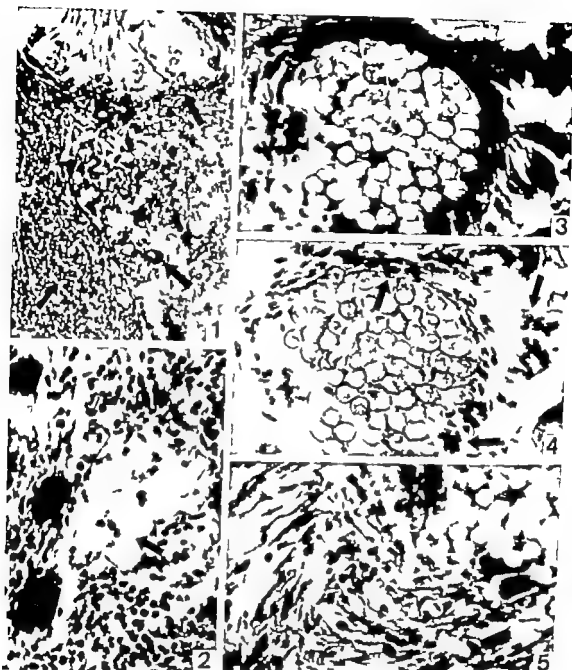
In two of the deceased patients routine post mortem examination and microscopical assay of the postoperative area were performed. Sections of the implants together with the surrounding tissues were fixed in 10 per cent formaline, embedded in celloidine and paraffin (according to Peterfi) and stained with routine haemalum and eosin stain.

Case 1 W. S. male aged 64. The patient's general condition was grave additionally aggravated by the secondary marginal necrosis of the postoperative wound and finally by internal bleeding from the vessels of the necrotic area. He died on the 16th day after the operation as a result of bilateral gangrenous pneumonia and circulatory failure.

Tissue necrosis has not influenced the position of the surgical net. The implant remained as a septum at the deep basis of the postoperative

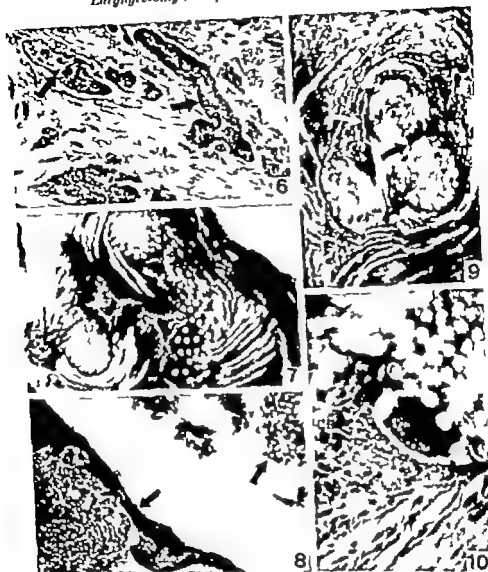


FIGS. 6-10 Post-mortem material, 12 months after the operation. 6 Cancer recurrence in the scar surrounding the oesophagus. Arrows point to the foci of neoplastic cells. 120 7 Region of the fistula. The net surrounded by non-organized exudate. 120 8 Non-incorporated part of the net (right arrow) within the alveolar space lined partially by the paracapsular epithelium (left arrow). 120 9 Three terital thread (twisted together) from the incorporated portion of the net, surrounded by fibrous capsule. Within the capsular focal accumulations of mononuclear cells, and on some of the plastic fibres the giant polynuclear cells (arrows) are present. 120 10 Polynuclear giant cell (arrow) on the surface of the terital fibre. 300

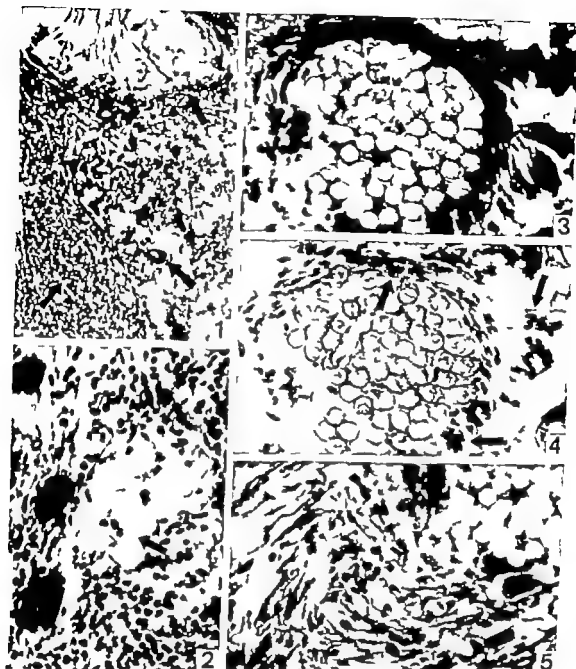


Not to figures All sections after the routine hemalum and eosin stain.

Figs. 1-5 Post-mortem material, 18 days after the operation. **Fig. 1:** Thread (upper arrow) surrounded by exudate. Initial granulomatous reaction in the lower part of the phot. (lower arrow). Early stage of giant-cell foreign body reaction around separated thread fibers (right arrow). **Fig. 2:** Separated thread fibers (arrow) surrounded by exudate. Absence of the giant-cell reaction. **Fig. 3 and 4:** The fibrous capsule on the surface of thread (left upper arrow) and the absence of fibrous capsule polymorphonuclear giant-cell are present (indicated by the remaining arrows). **Fig. 4:** In the red light it improves visualization of the cell nuclei. **Fig. 5:** Part of the thread shown above and granulation tissue undergoing fibrosis. Away from the thread, fibrous capsule has not been formed. $\times 300$.



FIGS. 6-10 Post-operative material, 12 months after the operation & Cancer recurrence
 6 The scar surrounding the oesophagus. Arrows point to the feet of neoplastic cells.
 7 Region of the fistula. The net surrounded by an organised exudate.
 8 Non-incorporated part of the net (right arrow) with the alveolar space lined partially by the paracapsular epithelium (left arrow).
 9 Three terital thread (1 tied together) from the incorporated portion of the net, surrounded by fibrous capsule. Within the capsule focal accumulations of mononuclear cells, and on some of the plastic fibres the giant polynuclear cells (arrows) are present.
 10 Polynuclear giant cell (arrow) on the surface of the terital fibre. $\times 200$.



Note to figures: All sections after the routine haemalum and eosin stain.

FIGS. 1-5 Post mortem material, 16 days after the operation. 1. Tertiary threads (upper arrow) surrounded by exudate. 2. Initial granuloma is shown in the lower part of the field (left arrow). Early stage of giant-cell foreign body reaction around the separated terital fibres (right arrow). 3. 2. Separated terital fibres (arrow) surrounded by exudate. Absence of the giant-cell reaction. 3 and 4. Young fibrous capsule at the surface of terital thread (left upper arrow). In the absence of fibrous capsule polynuclear giant-cells are present (indicated by the remaining arrows). Fig. 4 was taken in the red light to improve visualisation of the cell nuclei. 5. Part of the thread below, and granulation tissue and regular fibrosis. Away from the thread, fibrous capsule has not been formed. 300

REFERENCES

- BOŁOCTKO, S., GRZYBOWSKI, K. and KOBURZEW KA FARYNA, M., 1961. Próby zastosowania klinice śluzki poliestrowej w celu pokrycia urazowych ubytków skóry i powłoki. Doniesienie tymczasowe. *Pol. Tyg. Lek.*, 16, 2019.
- BRON, W. and WRZĘLEWICZ, 1962. Własny sposób wyprowadzania dużych poopercyjnych ubytków w ścianie klatki piersiowej. *Pol. Tyg. Lek.*, 16, 1663.
- JAŁOŚKI, Z., 1963. Sztuczne modelowanie jamy opłucnej zastosowaniem siatek poliestrowej po wycięciu tkanki płucnej. *Pol. Przegl. Chir.* 31, 26.
- JAŁOŚKI, Z., MIODUŃSKI, K. O., and SZCZYŃSKI, K. 1963. Odkrycie kawy na ścianie trachei i ciałka serca przydatności siatek trichloru w chirurgii płucnej płuc. *Pol. Tyg. Lek.*, 17, 398.
- KUHL, H. et al., 1963. Knitted nets of polyester yarn as implantation material. *Arch. Intern. Ther. Exper.* 16, 473.
- KUHL, H., SZCZYŃSKI, K. O., and KUDRŃSKI, H. 1963. Uzupełnienie podskórnego ubytku powłoki brzusznej tkaniną przędzy poliestrowej. *Pol. Przegl. Chir.* 31, 907.
- RADWICKI, A., 1961. The application of synthetic grafts to laryngectomy and closing esophageal defects. *Acta Otolaryng. (Stockh.)*, 44, 421.
- 1964. O zastosowaniu siatek poliestrowej w laryngiectomii i do zamykania ubytków przyległych. *Otolaryngol. Pol.* 18, 53.
- SZCZYŃSKI, K. O., and SZCZYŃSKI, J. 1961. Porównanie oceny mikroskopowa odczynów tkanek po doświadczalnych wstępnym draniach i kłótni sztucznych (daktom i trichloru) do tkanki podskórnej królika. *Pol. Tyg. Lek.*, 15, 502.

Varsovie 119 a, Łódź, Poland

Received May 12, 1966

perimental implantation of polyester nets into the subcutaneous connective tissue or into the intercostal space. The dimensions of the surgical implants in our cases are larger, the granulation time is longer and the granulation tissue is more exposed to secondary infection. Nevertheless the process of incorporation of the implants does not essentially differ from such process in the experimental condition. The granulation tissue fills the meshes of the net and in the portions close to the surface of the plastic material it often responds with a typical foreign body reaction. On the less permeable portions of the surface (most often around the tightly twisted threads) it does not produce the giant foreign body cells, but it rather forms, in a fairly short time, a definite fibrous coat. Such a dependence of the microscopical features on the "biological" permeability of plastic material existed in the experimental implants in animals (Szendzikowski & Szenic, 1964) and a similar dependence was observed in the incorporated implants removed from human tissues (Jasiński *et al.*, 1963).

The intensity of the foreign body reaction did not exceed its intensity in the experimental material. However as long as one year after laryngectomy even the most completely incorporated terital threads were still evoking the typical reaction against a foreign body, particularly in the portions of the yarn uncovered by fibrous capsules.

Our investigations evidence that properly manufactured terital implants provide satisfactory support for the ingrowth of granulation tissue and thus facilitate the subsequent restoration of large tissue defects. These observations are consistent with data of other authors reporting the successful application of terital nets in the reconstructive surgical procedures (Bross & Wręblewicz, 1962; Jasiński, 1963; Kuś *et al.*, 1963) including treatment of infected superficial wounds in the cases of extensive injuries (Boloczek *et al.*, 1964). We have also established, that after laryngectomy the nets still served, to some extent as a septumlike support even in such definitely unfavourable conditions as those which have developed when healing was delayed, owing to secondary local infection or to the extensive necrosis of tissues surrounding the postoperative wound.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen von Patienten während 1-2 Jahren nach totaler Laryngektomie werden besprochen. Bei der Operation wurde die Ösophaguswand mit einem Netz aus Polyester verstärkt.

Klinisch stationär wurden 15 Kranke untersucht. Fünf Kranke verstarben. Bei zwei von ihnen wurde eine Autopsie und histopathologische Untersuchungen des Netzes und der umgebenden Gewebe durchgeführt.

Die Autoren ziehen Schlussfolgerungen betreffs des Dauerhaftigkeitsgrades des Teritalstoffes, der Inkorporationsart des Netzes und der Reaktion des menschlichen Zellgewebes auf die Teritalfasern.

REFERENCES

- BOŁOCH S., GRZYBOWSKI, K., and KOSCIŃSKI K. 1961 Próby zastosowania klinice śluzów poliestrowych celem pokrycia urazowych ubytków skóry i powłok. Doniesienie tymczasowe. *Pol. Tępy Lek.*, 18: 2019.
- BRODA, W. and WRZEŃKOWICZ, 1962: Własny sposób wypielania dużych poropowojnych ubytków w ścianie klatki piersiowej. *Pol. Tępy Lek.*, 18: 1663.
- JASIŃSKI, Z. 1963. Sztuczne modelowanie jamy opłucnej zastosowaniem śluzu poliestrowego i powłoki tkaniny płaszczy. *Pol. Przegl. Chir.*, 33: 26.
- JASIŃSKI, Z., MIODUSZEWSKI K. O. and SZKUDLIKOWSKI K. 1963: Odczyn tkanek na wkładki terytalowe człowieka, ocena przydatności śluzu terytalowego do chirurgii plastycznej jamy. *Pol. Przegl. Chir.*, 33: 399.
- KUŁA H. et al., 1962: Knitted net of polyester yarn as implantation material. *Arch. Intern. Ther. Exper.*, 10: 473.
- KUŁA H., SZEWCIK T., and KĘDRA, J. 1962: Uzupełnienie podskórnych ubytków powłok białych tkaniną przędzy poliestrowej. *Pol. Przegl. Chir.*, 33: 607.
- RADECKI, A., 1964: The application of a thistle grafts in laryngectomy and closing esophageal defects. *Acta Otolaryng. (Studia)*, 58: 424.
- 1965: O zastosowaniu śluzu poliestrowego w laryngektomii i do zamknięcia ubytków przełykowych. *Otolaryngol. Pol.*, 12: 82.
- SZKUDLIKOWSKI K., and SZKUTK J. 1964: Porównawcza ocena infekcyjnych odczynów tkanek po doświadczeniach w zastąpieniu tkaniny śluzem sztucznym (daktaron i terital) do tkaniny podskórnej królika. *Pol. Przegl. Chir.*, 33: 503.

Variauer 119 Łódź, Poland

Received May 12, 1968

perimental implantation of polyester nets into the subcutaneous connective tissue or into the intercostal space. The dimensions of the surgical implants in our cases are larger, the granulation time is longer and the granulation tissue is more exposed to secondary infection. Nevertheless the process of incorporation of the implants does not essentially differ from such process in the experimental condition. The granulation tissue fills the meshes of the net and in the portions close to the surface of the plastic material it often responds with a typical foreign body reaction. On the less permeable portions of the surface (most often around the tightly twisted threads) it does not produce the giant foreign body cells but it rather forms, in a fairly short time, a definite fibrous coat. Such a dependence of the microscopical features on the "biological" permeability of plastic material existed in the experimental implants in animals (Szendzikowski & Szenic, 1964) and a similar dependence was observed in the incorporated implants removed from human tissues (Jasiński *et al.* 1963).

The intensity of the foreign body reaction did not exceed its intensity in the experimental material. However as long as one year after laryngectomy even the most completely incorporated terital threads were still evoking the typical reaction against a foreign body, particularly in the portions of the yarn uncovered by fibrous capsules.

Our investigations evidence that properly manufactured terital implants provide satisfactory support for the ingrowth of granulation tissue and thus facilitate the subsequent restoration of large tissue defects. These observations are consistent with data of other authors reporting the successful application of terital nets in the reconstructive surgical procedures (Bross & Wróblewski, 1962; Jasiński 1963; Kuś *et al.* 1963) including treatment of infected superficial wounds in the cases of extensive injuries (Bołoczek *et al.* 1964). We have also established, that after laryngectomy the nets still served to some extent as a septumlike support even in such definitely unfavourable conditions as those which have developed when healing was delayed owing to secondary local infection or to the extensive necrosis of tissues surrounding the postoperative wound.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen von Patienten während 1-2 Jahren nach totaler Laryngektomie werden besprochen. Bei der Operation wurde die Ösophaguswand mit einem Netz aus Polyester verstärkt.

Klinisch stationär wurden 15 Kranke untersucht. Fünf Kranke starben. Bei zwei von ihnen wurde eine Autopsie und histopathologische Untersuchungen des Netzes und der umgebenden Gewebe durchgeführt.

Die Autoren ziehen Schlussfolgerungen betreffs des Dauerhaftigkeitsgrades des Teritalstoffes, der Inkorporationsart des Netzes und der Reaktion des menschlichen Zellgewebes auf die Teritalfasern.

- (4) The shortest interval between two consecutive headaches that they had experienced.
- (5) The longest interval between two consecutive headaches that they had experienced.

The frequency distribution curves were plotted for each of these measures.

RESULTS

Each frequency distribution curve was found to have a unimodal distribution and each was skewed to the left so that the distribution was not Gaussian. However a logarithmic transformation of these measures produced Gaussian distributions, as seen in Figs. 1-5 inclusive where the cumulative distributions of the logarithmically transformed measures are plotted on arithmetical probability paper. On this type of graph paper a Gaussian distribution gives a straight line curve.

The principal values derived from these distributions are summarised in Table 1.

REMARKS

The fact that the five principal temporal measures of headache show a unimodal, let alone Gaussian, distribution indicates that we are dealing with a homogeneous population. Moreover since most of the patients with Menière's disease who suffer or suffered, from headaches also experienced oscotomata at the same time then this headache is presumably migrainous. In type Fox (1968) has shown, when attempting to classify headaches, that there are two principal groups. One group, which corresponds to the clinical concept of migraine is characterised by the occurrence of oscotomata, whilst the other group corresponds to the clinical concept of tension headaches, which were characterised by the absence of oscotomata.

It has previously been observed (Hinchcliffe 1967a) that both the

TABLE 1 Summary of values for various measures of time durations of headaches or between headaches for patients suffering from Menière's disease. The "average" value is the geometric mean calculated from the curves of best fit to the data

Measure	Average	10th	90th
Age of onset of headaches	22 yr	8 yr	70 yr
Shortest duration of headache	83 min	5 min	23 hr
Longest duration of headache	12 hr	87 min	88 hr
Shortest inter-headache interval	71 hr	5 hr	42 days
Longest inter-headache interval	21 days	47 hr	8 mth

HEADACHE AND MENIERE'S DISEASE

R HINCHCLIFFE
London England

From the Institute of Laryngology and Otology University of London

Quantitative measures of the time characteristics of the headaches that have been experienced by patients with Menière's disease indicate that we are dealing with a homogeneous population of headaches. Since the majority of the patients have experienced scotomata in association with their headaches, these headaches must be of the migrainous type. Quantitative measures of the intervals separating either headaches or episodes of vertigo show the same parameters of either central tendency or dispersion. Thus there is reason to believe that there is a basically similar etiology for these two symptoms.

INTRODUCTION

It has been asserted that there is a connection between migraine and Menière's disease (Matzdorff 1936; Brown, 1949; Rossberg 1960; Atkinson 1962). In a recent study it was found that 76% of a group of cases with Menière's disease answered "yes" to the question "Have you at any time suffered from migraine or severe headaches?" (Hinchcliffe 1967 b). This proportion was significantly greater than that found for control groups. However it may be contended that the majority of these headaches are not of the migrainous type. It is therefore desirable to assess whether or not these headaches constitute a homogeneous population and if so, whether this population of headaches corresponds to the clinical concept of migraine.

PROCEDURE

A group of 42 individuals who were considered to be suffering from Menière's disease were asked whether or not at any time they had suffered from migraine or severe headaches. If they said that they had, they were asked the following questions:

- (1) Their age when the headaches began
- (2) The shortest duration of headache that they had experienced
- (3) The longest duration of headache that they had experienced

This work was supported by a grant (G 603/132/B) from the Medical Research Council (U.K.)

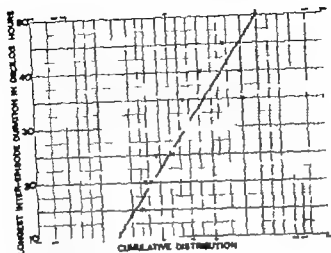


FIG. 7 Cumulative distribution of the longest duration that had been noted between two consecutive episodes of either headaches or vertigo. "—" denotes the data for headaches; "—" denotes the data for vertigo.

Ceroni & Franzoni, 1963; Jonghees, 1964; Hinchcliffe, 1965; Sittala, Sittala & Lumbo, 1965) an average weekly recurrence interval is probably determined exogenously. Indeed, this is implicit in such terms as the "weekend" headache and the "Monday" headache.

CONCLUSIONS

1. Quantitative measures of the headaches that patients with Menière's disease have experienced indicate that we are dealing with a homogeneous population, i.e. that there is basically only one type of headache.

2. This headache is of the migrainous variety.

3. Parameters of both central tendency and dispersion with respect to the inter-episode duration show it to be basically similar whether we are considering the headache or the vertigo. This indicates that a fundamentally similar mechanism underlies the two symptoms.

ACKNOWLEDGMENTS

I am grateful to my colleagues for their criticism and advice.

RÉSUMÉ

Les mesures quantitatives des caractéristiques du temps des maux de tête dont souffrent des malades atteints de la maladie de Ménière indiquent qu'il s'agit d'un groupe homogène de maux de tête. Ces maux de tête doivent appartenir au genre migraine puisqu'ils sont accompagnés de scotomes dans la plupart des cas. Les mesures quantitatives des intervalles séparant les migraines ou les attaques de

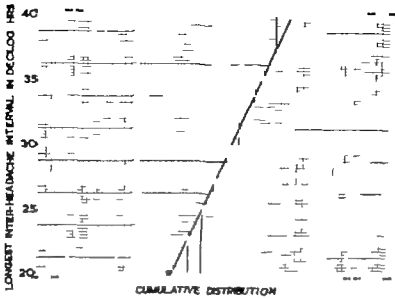


FIG 5 Cumulative distribution of longest interval between two consecutive headaches.

munication theory should enable us to detect a periodicity obscured by random components. If a basic periodicity exists, this may be purely endogenous (biological clock) purely exogenous, or due to periodic factors (Zeitgeber) of the environment acting as synchronising agents (Aschoff 1954). Since biological clocks usually have circadian, lunar or annual rhythms and there is evidence for the psychosomatic nature of both migraine (Fromm-Reichmann, 1937; Marcussen & Wolff 1949; Haldegg, Davys & O'Neill 1952) and Menière's disease (Fowler & Zeckel, 1952)

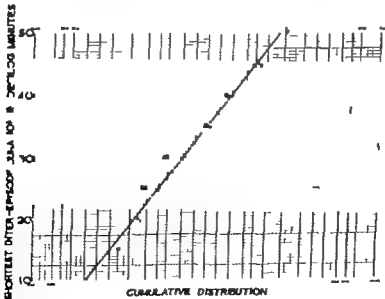


FIG 6 Cumulative distribution of shortest interval between two consecutive episodes of either headache or vertigo. "H" denotes the data for headaches, "V" denotes the data for vertigo.

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF THE CANCER OF THE LARYNX (1955-60)

B. GUŠIĆ, Z. KRAJINA and M. SCHOTIĆ
Zagreb Yugoslavia

*From the Department of Otolaryngology (Head Prof M. Gušić)
the University of Zagreb*

The authors present results of surgical treatment of cancer of the larynx in the period from 1955 to 1960. The total result amounts to 60% of cured cases after 5 years. Surgical treatment is chosen individually at the common meeting of radiotherapeutists, pathohistologists and otorhinolaryngologists.

In our opinion cancer of any organ is a general disease of the organism, which is manifested in various susceptible places, specific to sex and more exposed to certain exogenic and endogenic noxae. Although it is a general disease the organism possesses very prominent compensatory mechanisms, which may after removal of the primary malignant tumour lead to sanitation. The best proof of the validity of this opinion are haemoblastomata of the neck, and if they are removed and cured in time permanent curing can be attained. This makes imperative an early diagnosis of the primary tumour and its extirpation as soon as possible. We cannot agree with the opinion about some incomplete treatment, or only checking the growth of the tumour so that later on some balance between the tumour and the organism may be obtained. As long as the primary tumour is present, there is a permanent danger lest the organism should pass the limit of its compensatory possibilities, which then inevitably leads to death. We do not wish to deny the importance of X-ray therapy in several malignant localisations but with cancer of the larynx there exists a certain rule which holds good also with other organs whose structure is cartilaginous. Every organ consisting of cartilage covered with mucous membrane can react favourably only if the tumour is limited to the surface of this mucosa.

In a case where the malignant lesion affects deeper parts of the mucosa, and if there already exists the reaction of perichondrium, every irradiation in any form must result in damage to the cartilage and lead to permanent consequences notwithstanding the issue of the malignant process. That is why we believe that with cancer of larynx surgical treatment is still preferable in all cases where the infiltration is deeper and the area

vertige montrent les mêmes paramètres de dispersion ou de tendance centrale. On peut donc croire que l'étiologie de ces deux symptômes est fondamentalement semblable.

ZUSAMMENFASSUNG

Die quantitativen Messungen für die Zeit-Charakteristiken von Kopfschmerzen, die von Patienten der Menièreschen Krankheit erlitten werden deuten an dass wir es hier mit einer gleichartigen Eigentümlichkeit von Kopfschmerzen zu tun haben. Da die Mehrzahl der Patienten auch Schwindelanfälle im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen erlitten haben dürften diese Kopfschmerzen als eine Art von Migräne betrachtet werden. Die qualitativen Messungen der Abstände welche die Kopfschmerzen von den Schwindelanfällen trennen zeigen dieselben Parameter einer zentralen Tendenz oder auch einer Dispersion. Wir können deswegen annehmen dass eine in der Basis ähnliche Ursache zwischen den beiden Symptomen besteht.

REFERENCES

- ASCHOFF, J. 1934. Zeitgebe d. tierischen Tagesperiodik. *Naturwiss.* 41: 49.
 ATKINSON, M. 1962. *Migraine and Menière's Disease*. Arch. Otolaryng. (Chic.) 75: 320.
 BROWN, M. R. 1949. The factor of heredity in labyrinthine deafness and paroxysmal vertigo (Menière syndrome). *Ann. Otol.* 58: 665.
 CERONI, T. and FRANCESCHI, M. 1963. Aspetti psicosomatici della malattia di Menière. *Ann. Laring.* (Tor.) 72: 306.
 FOWLER, E. P. and ZUCKER, A. 1952. Psychosomatic aspects of Menière's disease. *J.A.M.A.* 148: 1265.
 FOX, W. 1966. Personal communication.
 FROMM REICHMANN, F. 1937. Contribution to the psychogenesis of migraine. *Psychosomatics* 24: 26.
 HINCHCLIFFE, R. 1965. A Psycho-Physiological Investigation into Vertigo. Unpublished Thesis. University of London, London.
 — 1967a: An attempt to classify the primary vertigos. *J. Laryng.* Accepted for publication.
 — 1967b: Personal and family medical history in Menière's Disease. *J. Laryng.* Accepted for publication.
 JOCKES, L. B. W. 1964. Medical treatment of Menière's Disease. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 192: 109.
 KALDEGG, A. D. VETZ, H. and O'NEILL, D. 1952. Migraine as a stress disorder. *Postgrad. Med. J.* 28: 101.
 MARCUSSE, R. M. and WOLFF, H. G. 1949. A factor in the dynamics of the migraine attack. *Psych. Monographs* 11: 251.
 METZGER, P. 1936. Beziehungen zwischen den migraösen und den epileptischen Formkreisen (Migräne, ophthalmoplegische Migräne, Menière'sche, epileptische Anfälle). *Z. Ges. Neur. Psychiat.* 158: 574.
 ROSENBERG, G. 1960. Menière'sche Krankheit und diencephale Regulation. *Z. Laryng.* 39: 163.
 SERRA, U. SILVER, P. and LUMIS, J. S. 1965. Clinical aspects of Menière's disease. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 59: 350.

The Institute of Laryngology and Otolology
 University of London
 330 Gray Inn Road London W.C.1
 England

Received August 15 1968

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF THE CANCER OF THE LARYNX (1955-60)

B. Galić, Z. KRAJINA and R. ŠKROBIĆ
Zagreb Yugoslavia

*From the Department of Otolaryngology (Head Prof B. Galić)
the University of Zagreb*

The authors present results of surgical treatment of cancer of the larynx in the period from 1955 to 1960. The total result amounts to 60% of cured cases after 5 years. Surgical treatment is chosen individually at the common meeting of radiotherapeutists, pathohistologists and otolaryngologists.

In our opinion cancer of any organ is a general disease of the organism, which is manifested in various susceptible places, specific to sex and more exposed to certain exogenic and endogenic noxae. Although it is a general disease, the organism possesses very prominent compensatory mechanisms, which may after removal of the primary malignant tumour lead to sanation. The best proof of the validity of this opinion are haemoblastomata of the neck, and if they are removed and cured in time, permanent curing can be attained. This makes imperative an early diagnosis of the primary tumour and its extirpation as soon as possible. We cannot agree with the opinion about some incomplete treatment, or only checking the growth of the tumour so that later on some balance between the tumour and the organism may be obtained. As long as the primary tumour is present, there is a permanent danger lest the organism should pass the limit of its compensatory possibilities, which then inevitably leads to death. We do not wish to deny the importance of X-ray therapy in several malignant localisations but with cancer of the larynx there exists a certain rule which holds good also with other organs whose structure is cartilaginous. Every organ consisting of cartilage covered with mucous membrane can react favourably only if the tumour is limited to the surface of this mucosa.

In a case where the malignant lesion affects deeper parts of the mucosa, and if there already exists the reaction of perichondrium, every irradiation in any form must result in damage to the cartilage and lead to permanent consequences notwithstanding the issue of the malignant process. That is why we believe that with cancer of larynx surgical treatment is still preferable in all cases where the infiltration is deeper and the area

Lawrence (1966) has recently emphasized the importance of the spiral vessel and reported convincing evidence that it normally supplies indispensable materials to the hair cells. We were led to study the development of the stria vascularis and spiral vessel with the electron microscope in Shaker 1 mice by the hope that clues might be uncovered to explain their deafness. Histochemical study of an enzyme concerned with fluid transport ATPase was used to provide a better estimation of the functional significance of alterations observed. The purpose of this paper is to report that the stria vascularis develops normally until the second month after birth, but that the spiral vessel undergoes marked, abnormal early changes. Inadequacy of the spiral vessel may be a factor of decisive importance in the failure of the organ of Corti during the third week of life in Shaker 1 mice.

MATERIALS AND METHODS

Shaker 1 mice were obtained from the Jackson Memorial Laboratory, Bar Harbor, Maine. Deol (1956), Mikaelian & Ruben (1964) and Weber (1965) studied mice from the same laboratory. Thirty-one animals at various stages from newborn to adulthood were examined.

As soon after death as possible the cochleas were removed and openings made through the bone to permit access of fixative solution. Cold buffered glutaraldehyde (Sabatini, Bensch & Barnett, 1963) was used for two hours. One hour in osmic acid was used for post fixation in the cochleas from 25 Shaker 1 mice used for electron microscopy.

Six specimens, taken from two normal and four Shaker 1 mice which were used for the histochemical localization of ATPase, were fixed in cold 10% formalin and 4.9% sucrose buffered to pH 7.2 for one hour. The tissue was washed in cold cacodylate buffer (pH 7.2) containing 0.44 M sucrose for one hour. Incubation was performed at room temperature for 10 minutes in a modified Wachstein-Meisel reagent for ATPase (Nakal & Hilding, 1966). After incubation all the specimens were washed in cold 0.44 M sucrose and then fixed in 1% osmic tetroxide buffered to pH 7.2 for one hour.

After dehydration they were embedded in Epon plastic. Each turn of the cochlea was separated using a saw in a watchmaker's lathe and re-mounted on Epon blocks.

An LKB Ultratome with a diamond knife was used to cut sections which were stained with uranyl acetate. Electron micrographs were taken on an RCA Electron Microscope Model 3G.

FINDINGS

In the stria vascularis, it is possible to distinguish three types of cells between the endolymphatic space and the spiral ligament. They are



FIG. 1 At birth the stria vascularis is normal in Shaker 1 mice. Vesicles, some arranged in rows (arrow) are present. Complex folding of cytoplasm between marginal cell (M) and intermediate cell (I). Basement membrane (BW) surrounds the endothelium of vessel which shows pinocytotic canals. 36,000

marginal, intermediate and basal cells (Smith, 1955; Chou, 1961; Rodriguez Echandia & Burgos, 1965; Rauch & Ruska, 1965; Kikuchi & Hilding, 1966; Nakai & Hilding, 1966).

The marginal or dark cells cover the endolymphatic surface of the stria. Vesicles in the superficial part of the cell are a prominent feature of their adult form. The stria epithelium rests on its layer of basal cells which are flattened on their deep surface which lies against the connective tissue of the spiral ligament. Intermediate cells are found between the marginal cells and basal cells. These different kinds of cells interdigitate with each other in a very dramatic way as seen by electron microscopy. The folded cell processes increase the surface area of each cell enormously.



FIG. 5. This five-week specimen showed extensive loss of cytoplasmic features in intermediate cells (*I*) while the marginal cell (*M*) is relatively normal. However, the apparent swelling of intermediate cell processes may be related to trophic effect of the marginal cell folds. $\times 7000$.

vesicles was observed in the stria vascularis. In a 12-day specimen (Fig. 8) the hair cells had marked cytoplasmic degeneration, no efferent nerve endings were seen and complete absence of vesicles was observed.

Fig. 9 shows an adult Shaker 1 mouse stria vascularis. In the marginal cells, vesicles are virtually absent in the apical region. The Golgi complexes and complex folds are much less numerous, while mitochondria remain.

Active fluid transport systems are generally dependent on adenosine triphosphatase (ATPase) as a means of deriving energy. Inuma (1966) recently showed that the stria vascularis is a rich source of this enzyme. Nakai & Hilding (1966) used the electron microscope to study the normal



FIG. 6. Seven-week specimen. Atrophy of intermediate and of marginal cell field has occurred with the formation of basal paces between cell (arrow) 10,000.

distribution of its activity in the stria of guinea pigs. We applied this technique to specimens of the stria vascularis from normal and from Shaker 1 mice and found that the distribution was practically the same. The deposit indicating enzyme activity was located on all surfaces of stria cells. It was especially obvious on the cell processes near blood vessels. However all stria cell surfaces showed activity (Fig. 10).

Beneath the basilar membrane, just below the tunnel of Corti, the spiral vessel or "vas spirale" runs its course. It is supplied through radiating branches from the spiral artery of the modiolus. Lawrence (1956) reported that selective interruption of blood flow through the spiral vessel caused loss of hair cells and suggested that it is an important source of nutrition to the organ of Corti.

As illustrated in Figs. 11 and 12, the spiral vessel of the normal newborn organ of Corti is much larger than the adult. We made a series of measurements, and found that the cross sectional area of the adult vessel is less than one third that of the newborn. Normal, adult mouse spiral vessel walls are formed by a single layer of endothelial cells surrounded by a basement membrane (Fig. 10). Finely granular extracellular substance is found around the vessel. A single layer of cuboidal cells separates this, in turn,



FIG. 5 This five week specimen showed extensive loss of cytoplasmic features in intermediate cells (I) while the marginal cell (M) is relatively normal. However, the apparent swelling of intermediate cell processes may be related to atrophy of the marginal cell folds. $\times 7000$

vesicles was observed in the stria vascularis. In a 12-day specimen (Fig. 8) the hair cells had marked cytoplasmic degeneration, no efferent nerve endings were seen, and complete absence of vesicles was observed.

Fig. 9 shows an adult Shaker 1 mouse stria vascularis. In the marginal cells, vesicles are virtually absent in the apical region. The Golgi complexes and complex folds are much less numerous, while mitochondria remain.

Active fluid transport systems are generally dependent on adenosine triphosphatase (ATPase) as a means of deriving energy. Inuma (1966) recently showed that the stria vascularis is a rich source of this enzyme. Nakai & Hilding (1966) used the electron microscope to study the normal



FIG. 8. ATPase in Shaker 1 stria. Reaction deposit especially evident in the basement membrane of blood vessels. Mitochondria reaction is also demonstrated. Otherwise most of the deposit tends to follow the cell process surfaces. This pattern resembles the normal distribution. 8000.

At later stages, absence of the vessel was always encountered. Only remnants of endothelial cells remain. Marked atrophy occurred in the cells bordering scala tympani.

An interesting feature of this pathological atrophy of the spiral vessel is that it is visible only by electron microscopy. Light microscopy (Fig. 14) apparently shows the presence of the spiral vessel in an adult Shaker 1 mouse. Electron microscopy of this tissue shows that the endothelial cells are "ghosts" with no mitochondria or nuclei and that the "lumen" is filled with homogeneous material.

ATPase localization was studied in the region of the spiral vessel in adult Shaker 1 mice and compared with its normal distribution. As de-



FIG 7 Adult Shaker tria. Atrophic change is evident in the marginal cells and the intermediate cell has lost most cytoplasmic features except scattered mitochondria
5400

from scala tympani. Above, the basilar membrane is between this material and the structures of the tunnel of Corti.

Shaker 1 mice have normal appearing spiral vessels at birth as illustrated in Fig 11. The adult picture is strikingly different. Finely granular material fills the entire area where the vessel should be. In some cases, "ghosts" of endothelial cells were found, in others, a vestigial lumen through acellular material occurred. In none of the adult animals studied was a normal appearing spiral vessel encountered.

An effort was made to determine the stage at which the spiral vessel of Shaker 1 mice began to undergo pathological atrophy. Fig 13 shows a 2 week specimen. An endothelial cell with its nucleus is seen completely imbedded in an acellular finely granular material. No lumen is evident.



Fig. 3. ATPase (Shaker 1 tria. Reaction deposit especially evident in the basement membrane of blood vessels. Mitochondria reaction is also demonstrated. Otherwise, most of the deposit tends to follow the cell processes. This pattern resembles the normal distribution. 6000

At later stages, absence of the vessel was always encountered. Only remnants of endothelial cells remain. Marked atrophy occurred in the cells bordering scala tympani.

An interesting feature of this pathological atrophy of the spiral vessel is that it is visible only by electron microscopy. Light microscopy (Fig. 14) apparently shows the presence of the spiral vessel in an adult Shaker 1 mouse. Electron microscopy of this tissue shows that the endothelial cells are ghosts with no mitochondria or nuclei and that the "lumen" is filled with homogeneous material.

ATPase localization was studied in the region of the spiral vessel in adult Shaker 1 mice and compared with its normal distribution. As de-



FIG. 14 Adult Shaker-1 in use by phase contrast light microscopy showing what appears to be a spiral vessel (S). Electron microscopy revealed that the "vessel" is not patent. Tectorial membrane (T). Basilar membrane (B). Supporting cells of the degenerated organ of Corti (S).

stage. It seems probable that these findings represent a disturbance of endolymph production.

ATP-ase activity was apparent on all cell surfaces of stria cells. Near the basement membrane of blood vessels activity was most obvious. Mitochondrial activity was also found. This distribution was the same in normal and in adult Shaker 1 mice. It was also the same as described in guinea pigs by Nakai & Hilding (1966). Apparently the atrophic cell processes of the Shaker 1 stria maintain some function at least of this particular enzyme. However, our histological technique is only a qualitative estimate of enzyme presence and a marked difference in quantity of the enzyme could easily be undetected. Inuma's method would be a better approach for determining whether Shaker 1 mouse stria has a normal amount of this enzyme, but it would be technically difficult to apply to the relatively small tissue samples obtainable from Shaker 1 mice.

Normally, the spiral vessel beneath the tunnel of Corti undergoes a reduction in its diameter during development. Yet it retains a well formed endothelial wall surrounded by a basement membrane. Shaker 1 mice showed a marked, early abnormality in the spiral vessel. Its lumen was replaced by finely granular acellular material. ATP-ase activity is absent.

In the region of the spiral vessel in adult Shaker 1 mice Grünberg had suggested that Shaker 1 mice lost the function of the organ of Corti because physiological normal atrophy of the spiral vessel left it dependent on an inadequate stria vascularis at the stage when the stria should take over the nutrition of hair cells. We found that the stria was relatively late in showing significant pathologic abnormality by electron microscopy. We learned that the spiral vessel underwent early loss of function in Shaker 1 mice and have become convinced that loss of its function is probably an early event in the development of deafness in these animals.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Vas spirale unter dem Cortischen Tunnel von Shaker 1 Mäusen zeigt Inokulation und erliert sein Lumen nach einem Lebensalter von zwei Wochen. Die Stria vascularis erscheint — elektronenmikroskopisch sowie in bezug auf ATP-ase Verteilung — fast völlig normal, sowohl zu diesem Zeitpunkt als auch weiterhin bis in den zweiten Lebensmonat. Es ist sehr wohl möglich, dass der Verlust des Spiralgefäßes ein wichtiger Faktor in der darauffolgenden Degeneration der Haarzellen und der Verreinelemente des Cortischen Organs in Shaker 1 Mäusen ist. Somit besteht die Möglichkeit, dass die Bedeutung des Spiralgefäßes für die Ernährung des Cortischen Organs in der Vergangenheit unterschätzt wurde.

REFERENCES

- ALTMAN, G. 1960 Zur ergiebenden, pathologischen Anatomie des Gehörorgans. Gehörorgans und Gehirn einer im Rahmen allinoisischen Wissenschaften Kaiser Arch. Ohr. 50: 139.
- CHOI, J. T. 1961 A cytological and histochemical study of the stria vascularis of the guinea-pig. Quart. J. Microscop. Sci. 102: 75.
- DIXON, M. S. 1938 The anatomy and development of the inner ear of Shaker 1 and other mice. Proc. Roy. Soc. (Biol.) 115: 306.
- 1943 The development of the inner ear of mice homozygous for Shaker with syndactylism. J. Embryol. Exp. Morph. 11: 493.
- GRIFFITH, H. 1932 The Genetics of the Mouse. The J. B. Lippincott Company, Philadelphia.
- GRIFFITH, H., HALL, C. S., and LUDLOW, A. 1940 Observations on the structure, development and hereditary relation of the internal ear of the Shaker 1 mouse. Proc. Roy. Soc. (Biol.) 129: 184.
- GRUBB, S. R. 1927 The innervation of the endolymph. Am. J. Anat. 32: 87.
- HALL, D. A., and HALL, A. C. 1968 Ultrastructure of tracheal cilia and cell of ring regeneration. Am. J. Anat. 75: 281.
- HARRIS, H. A. 1933 The reaction of the cochlear nerve to destruction of its end organ. A study on deaf albino cats. J. Compar. Neurol., 22: 73.
- HARRIS, W. R., and HARRIS, R. J. 1962 Hereditary deafness in the Dalmatian dog. Arch. Otolaryng. (Chic.) 75: 213.
- LI, M. T. 1966 Evaluation of deoxythio triphosphatase in the stria vascularis and spiral ligament of the normal guinea pig. Jap. Jour. Otol., 69: 867.
- JOHNSON, R., and SCHWARTZ, H. 1966 Structural evidence of secretion in the stria vascularis. Ann. Otol. 75: 137.

METHODS AND MATERIALS

Routine adult human temporal bones were studied. They had been fixed in 10% neutral buffered formalin, decalcified in 0.7 M tetrasodium edetate (EDTA) at pH 7.4 (Gussen & Donahue 1965) and vacuum embedded in parlodion (Donahue & Gussen 1966). Sections were cut at 20 micra and stained with hematoxylin and eosin, PAS reaction, Schmorl's picro-thionin stain and Mayer's modification of the Bielschowsky-Marsch method. Sections were also studied with polarized light.

RESULTS

Hematoxylin and eosin stains revealed the globular interosseal to be areas within the bone in which seemingly isolated cells with bony rims were situated. In some places these apparently isolated cells were embedded in pale basophilic amorphous material while in other places they appeared to be surrounded by empty spaces. The margin of the bone immediately surrounding these areas was irregular with small bony projections into the amorphous material and spaces of the foci. The osteocytes within these nubbin-like projections were large and swollen in appearance and appeared to be degenerating cells. Because of their similarity to the seemingly isolated degenerating cells within the foci, many were considered to be not truly isolated cells but attached to the projecting bony margin in different planes than the plane of the sections. The more severely degenerated cells may be truly isolated. Figure 1 shows such an area in the bone adjacent to the lateral semicircular canal.

PAS stains revealed the interosseous foci to be strongly PAS positive in sharp contrast to the adjacent pale eosinophilic staining bone. The projecting nubbins of bone into the foci were very strongly PAS positive as was the amorphous matrix within the core of the focus. Figure 2 shows such a PAS positive focus in the bone adjacent to the lateral semicircular canal. The significance of these strongly PAS positive areas in relation to the depolymerization of the mucopolysaccharide ground substance of bone will be discussed later.

Schmorl's picro-thionin stain is a stain which reveals metachromasia with the thionin portion of the stain and also demonstrates the presence of bone canaliculi by the precipitation of reddish brown to black thionin picrate within the canaliculi. Bone subjected to prolonged acid decalcification loses its structural detail and the walls of osteocyte lacunae and canaliculi are difficult or impossible to demonstrate. Decalcification with tetrasodium edetate however in non acid solution maintains these structural details (Major 1962). Temporal bones stained with Schmorl's picro-thionin stain revealed the bone margins of the interosseous foci to be in various stages of breakdown or depolymerization of the mucopolysaccharide



FIG. 1. Globuli interossei. Note large osteocytes within focus and projecting bone margins. (Hematoxylin and eosin, 180.)

FIG. 2. Not PAS positive globuli interossei as compared to adjacent quiescent bone. (PAS, 180.)

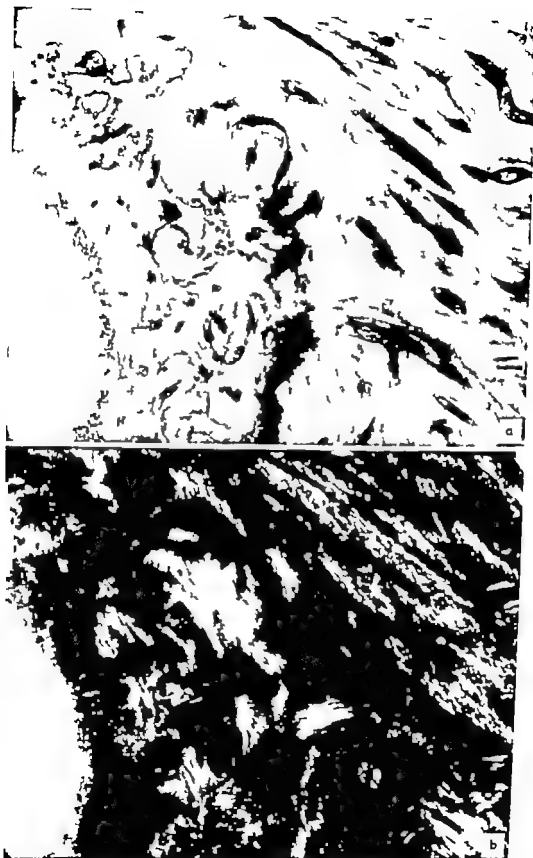


FIG. 5. Not absence of normal collagen within the tumor foci evidenced by inability of foci to rotate polarized light (top, hematoxylin and eosin; bottom, polarized light $\times 80$).

altered or completely destroyed, since these areas no longer rotated polarized light.

The globuli interossei appear to represent foci of altered matrix and dissolution of matrix with formation of empty spaces. The bone immediately surrounding these foci show changes consistent with varying degrees of depolymerization of their mucopolysaccharide ground substance. The staining characteristics of the matrix within the interosseous foci are consistent with more pronounced mucopolysaccharide and collagen breakdown. Demonstration of bone canaliculi within the normal appearing bone away from the foci and their gradual fragmentation and break-up into particles, with disappearance within the core of the foci, are consistent with the gradually increasing degree of depolymerization of the bone ground substance from the quiescent bone areas in towards the core of the foci. The globuli interossei are believed to represent foci of bone resorption within the otic capsule and are believed to be unrelated to cartilage matrix.

DISCUSSION

Heller Steinberg (1931) has demonstrated changes within the ground substance matrix of bone which are related to the activity of the osteocytes. Conventional staining methods do not reveal these changes as well as special stains and techniques. She demonstrated with the PAS reaction that the mucopolysaccharide ground substance of bone varies in intensity of its staining in different areas from red to nearly white. The mucopolysaccharides of the bone matrix exist in a polymerized state the degree of polymerization varying throughout the bone. The localized areas of purple red staining which are present during rapid bone resorption may be explained as resulting from the depolymerization of the mucopolysaccharide ground substance. Such a process would release more reactive groups in those sites and result in intensified PAS staining. The intense reaction of newly forming bone may be attributed in the same way to a lower state of polymerization than that of older bone with more glycol groups available for oxidation by periodic acid to aldehyde groups which then react with the Schiff reagent to produce a red color.

Non-osteoclastic bone resorption has been termed osteolysis and has been experimentally produced and studied. The matrix of the involved bone areas becomes more basophilic and depolymerization of the mucopolysaccharides occurs. The degree of depolymerization of the mucopolysaccharides is demonstrable by different intensities of reaction to the PAS test as mentioned above. Quiescent bone is weakly PAS positive. As depolymerization occurs and increases in degree the PAS reaction of the matrix becomes increasingly more positive. Bélanger *et al* (Bélanger & Migicovsky 1963) using parathormone treated chicks, rats and dogs, demonstrated that resorption of the bone occurred through a

- GUSSEN R and DOMANIK, D 1965 Decalcification of temporal bones with tetrasodium edetate *Arch Otolaryng (Chic)* **82** 110
- HELLER-STREINBERG, M 1951: Ground substance, bone salts, and cellular activity in bone formation and destruction *Am J Anat* **89** 347
- MASON, I A 1962 Bone matrix adjacent to lacunae and canaliculi *Anat Rec* **114** 337
- RUTE, E B 1961 Basophilic islands in osseous tissue and their relation to resorption *Anat Rec* **140** 307

*Otology Section 3241 Rehabilitation Center
University of California Medical Center
Los Angeles Calif U.S.A*

Received May 23 1966



IN MEMORIAM

F. C. ORMEROD

M.D. F.R.C.S. F.R.C.S. ED

Professor Frank Cunliffe Ormerod, the first professor of Otolaryngology at the University of London and emeritus professor there since 1939 died in his home in London on January 25th at the age of 72.

Professor Ormerod was born in Lancashire and received his medical education at Manchester University where he graduated in 1910. Following his medical training, he served in the R.A.M.C. in the Middle East until 1921. In 1921 Frank Ormerod became a F.R.C.S. ED and joined the Golden Square Hospital for Diseases of the Throat in London, with additional appointments to the Brompton and Westminster Hospitals. In 1926 he became a F.R.C.S.

With great foresightedness and a deep interest in raising the scientific and educational standards of his profession, he devoted much of his time and effort to create a hospital specializing in ENT and an Institute to conduct research in this area. His patience and readiness in suggesting intelligent compromising solution successfully led to the creation of the Royal National Throat, Nose and Ear Hospital and the Institute of Laryngology and Otology.

His firm belief in the need for organized training in otolaryngology led him to accept the chair as professor of ENT at the University of London.

direction along the bony groove of the temporal bone to the nasopharyngeal opening located above the plane of the palate. The tympanic orifice had a slit like opening with rather thick mucosa (columnar epithellum) which continued to the middle ear mucosa proper consisting of simple squamous epithellum. The tip of the tympanic orifice was located near the upper basal turn of the cochlea. The middle ear portion of the tube was also partly covered by bone and its longitudinal opening continued to the mucosal lining of the middle ear and tympanic bulla. There was also a bony ridge connecting the cochlea and the bony part of the eustachian tube. Cartilaginous tissue was located beneath the epithellum along the entire length of the tube (Fig. 1). At the middle ear end the cartilage had a semilunar shape in cross section. Its shape progressively changed and the amount of cartilage increased until at the middle portion of the tube it almost completely encircled the epithellum. From this area to the pharynx the shape of the cartilage did not change but the lumen increased and the epithellum extended beyond the cartilaginous tissue.

ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATIONS

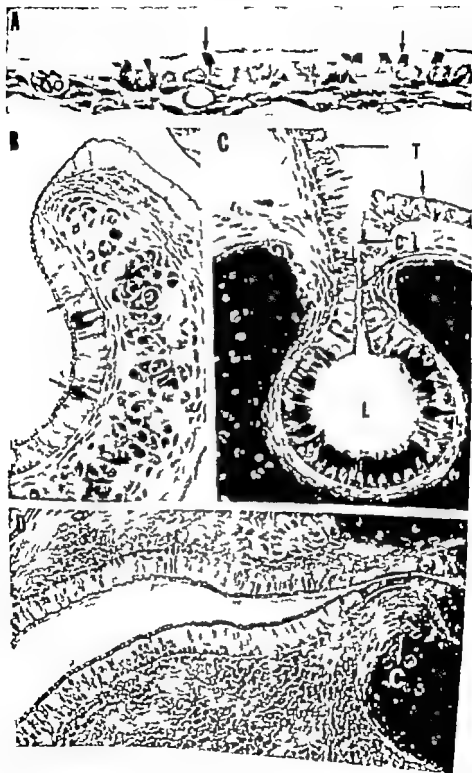
1 Eustachian Tube Epithellum (Fig. 3)

The lumen of the eustachian tube in the tympanic orifice was composed of tall pseudostratified ciliated columnar cells interspersed with goblet cells and underlying basal cells. The epithellum became continuous with the simple cuboidal or squamous cells found in the cleft portion of the tube adjacent to the middle ear cavity. Toward the pharyngeal end, the ciliated cells became taller with extensive rugae formation.

A Ciliated columnar cell (Figs. 4 and 5)

The cellular surface was lined with cilia and microvilli. The cilia contained nine pairs of outer filaments and two central filaments. At its base basal plates, a basal body and basal foot were found. The basal feet in a single cell were all found oriented in the same direction. A rootlet or banded structure was occasionally found.

FIG. 2. Phase contrast micrograph of the middle ear mucosa and eustachian tube (fixed with osmium tetroxide and embedded in Epon). A Middle Ear Mucosa. Arrows indicate dark granulated cells interspersed with ciliated cells. B Cross section of tip portion of tube. Arrows indicate goblet cell in the lumen of the tube. C Cross section of plane B in Fig. 1 A. Lumen of the tube becomes circular in shape. No trace of mature goblet cell in transitional area. T Transitional Area. F Lumen. CL Cleft portion of the eustachian lumen. D Cross section of plane D in Fig. 1 A. Transitional lumen becomes quite large with only a part covered by cartilage. The remaining part has cartilaginous support and possesses fewer mature goblet cells compared to the part supported by cartilage. C Cartilage.



direction along the bony groove of the temporal bone to the nasopharyngeal opening located above the plane of the palate. The tympanic orifice had a slit like opening with rather thick mucosa (columnar epithellum) which continued to the middle ear mucosa proper consisting of simple squamous epithellum. The tip of the tympanic orifice was located near the upper basal turn of the cochlea. The middle ear portion of the tube was also partly covered by bone and its longitudinal opening continued to the mucosal lining of the middle ear and tympanic bulla. There was also a bony ridge connecting the cochlea and the bony part of the eustachian tube. Cartilaginous tissue was located beneath the epithellum along the entire length of the tube (Fig. 1). At the middle ear end the cartilage had a semilunar shape in cross section. Its shape progressively changed and the amount of cartilage increased until at the middle portion of the tube it almost completely encircled the epithellum. From this area to the pharynx the shape of the cartilage did not change but the lumen increased and the epithellum extended beyond the cartilaginous tissue.

ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATIONS

1 Eustachian Tube Epithellum (Fig. 3)

The lumen of the eustachian tube in the tympanic orifice was composed of tall pseudostratified ciliated columnar cells interspersed with goblet cells and underlying basal cells. The epithellum became continuous with the simple cuboidal or squamous cells found in the cleft portion of the tube adjacent to the middle ear cavity. Toward the pharyngeal end the ciliated cells became taller with extensive rugae formation.

A Ciliated columnar cell (Figs. 4 and 5)

The cellular surface was lined with cilia and microvilli. The cilia contained nine pairs of outer filaments and two central filaments. At its base basal plates, a basal body and basal foot were found. The basal feet in a single cell were all found oriented in the same direction. A rootlet or banded structure was occasionally found.

FIG. 2. Phase contrast micrograph of the middle ear mucosa and eustachian tube (fixed with osmium tetroxide and embedded in Epon). A: Middle Ear Mucosa. Arrows indicate dark granulated cells interspersed with ciliated cells. B: Cross section of tip portion of tube. Arrow indicates goblet cell in the lumen of the tube. C: Cross section of portion B in Fig. 1 A. Lumen of the tube becomes circular in shape. No trace of mature goblet cell in transitional region. T: Transitional area. L: Lumen. CL: Cleft portion of the eustachian tube. D: Cross section of portion of Fig. 1 A. Tubal lumen becomes quite large with only a part of residual cartilage. The remaining part has cartilaginous support and possesses fewer mature goblet cells compared to the part supported by cartilage. C: Cartilage.



FIG. 5. A. Cross section of cilia. Arrangement of central filaments re oriented in one general direction. Arrow indicates central filaments. B. High power view of one cilium. Note outer filament and its central filament re demonstrated. C. Low power view of ciliated cells. Cells are glycogen granules. D. Cross section of tops of ciliated cells where roots of cilia are seen. Observe the arrangement of basal feet (bf) oriented in one direction.

Identical with the simple squamous epithelial cell present in the mucosal epithelium of the middle ear. No secretory granules were observed in the cuboidal or simple squamous epithelial cells in this area.

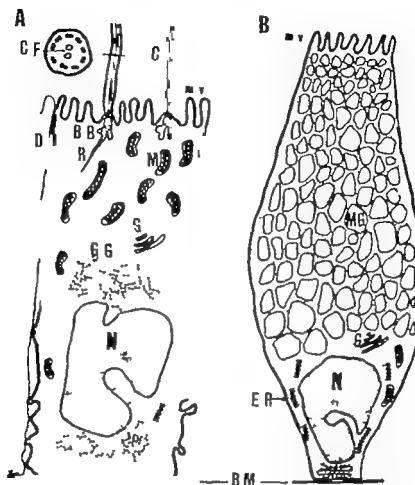


FIG. 4 A Schematic drawing of ciliated cell CF Central filament C Cilium MV Microvilli D Desmosome BB Basal body R Rootlet M Mitochondria G Golgi apparatus GG Glycogen granule BM Basement membrane N Nucleus B Schematic drawing of mature goblet cell MV Microvilli MG Mucinogen granule G Golgi apparatus ER Endoplasmic reticulum

abundance of ribosomes and other ground substance particularly in the glutaraldehyde prefixed specimens. It contained small amounts of lamellar endoplasmic reticulum and a poorly developed Golgi apparatus with no obvious secretory granules

D Simple squamous and cuboidal epithelial cells (Fig 8)

These cells were found at the cleft of the incomplete circular tubal cartilage (see Fig 1) The nucleus somewhat resembled that of the adjacent ciliated cell The cuboidal cell appeared to be an intermediary between the columnar cell and the simple squamous epithelial cell

Simple squamous epithelial cells possessed short microvilli few mitochondria and a poorly developed Golgi apparatus Fine fibrillar arrangements were occasionally found in the cytoplasm Long interdigitating cytoplasmic processes extended from these cells The cell nucleus was rather large compared to the area of cytoplasm The shape of the cell was almost



FIG. 7 Triangular shaped basal cell. BM Basal membrane. D Desmosome. A large nucleus and small amount of cytoplasmic substance.

11 Subepithelial Layer

A Fibrous layer

There was a thin fibrous layer immediately beneath the basement membrane of the epithelial layer. This layer was composed of collagen fibers, fibroblasts, capillaries, nerve fibers, and wandering plasmocytes and lymphocytes. It continued to the intercellular cartilaginous matrix without a clear-cut boundary.

B Hyaline cartilage (Fig 9)

This portion of the tube consisted of chondrocytes and intercellular cartilaginous matrix. The shapes of the chondrocytes were usually oval or round, but they were sometimes triangular or kidney shaped. The cellular margin appeared serrated due to the presence of numerous small,

FIG. 8 A Horizontal section through eustachian tube epithelium. g Goblet cells. Caliculated cells. Observe the random distribution of goblet cells. B. High power view of mature goblet cell. MG Mucigen granules. C. Immature stage of mucigen granules are demonstrated.



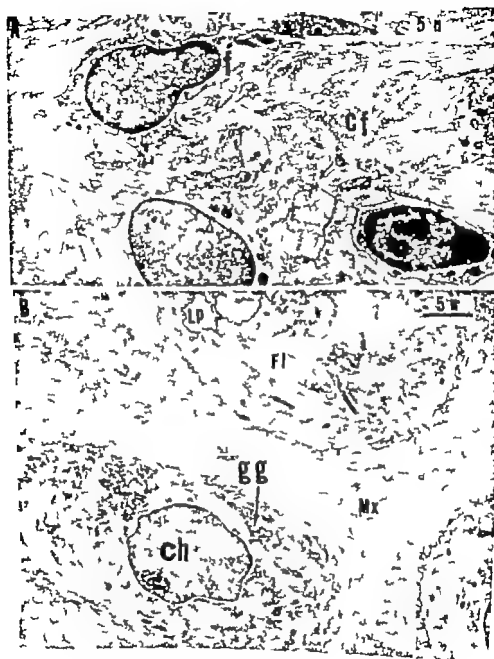


Fig. 9. A. Electron micrograph of fibrous layer. Abundant collagen fibers are present. B. Cartilage layer. M. Mitochondria; N. Nucleus; Cf. Collagen fibrils; Ff. Fibrils; Gg. Glycogen granules; Lp. Lipid droplet.

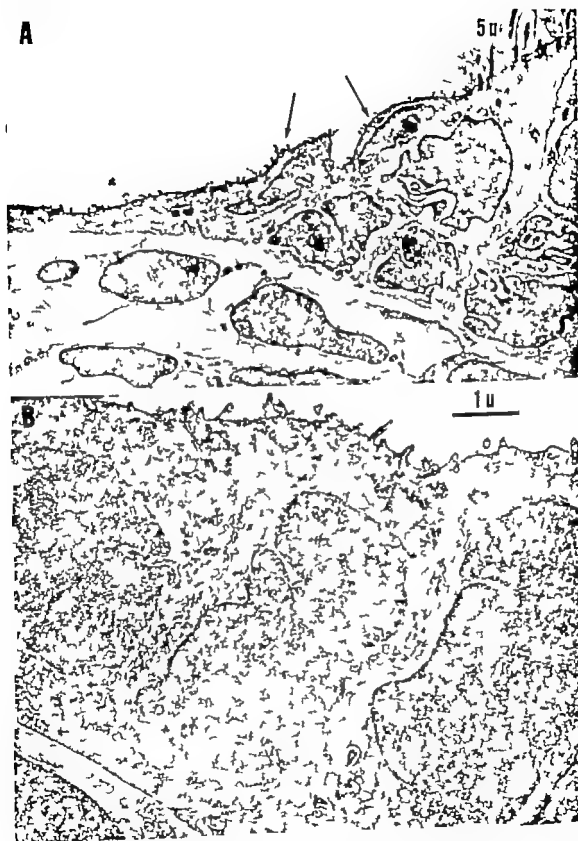
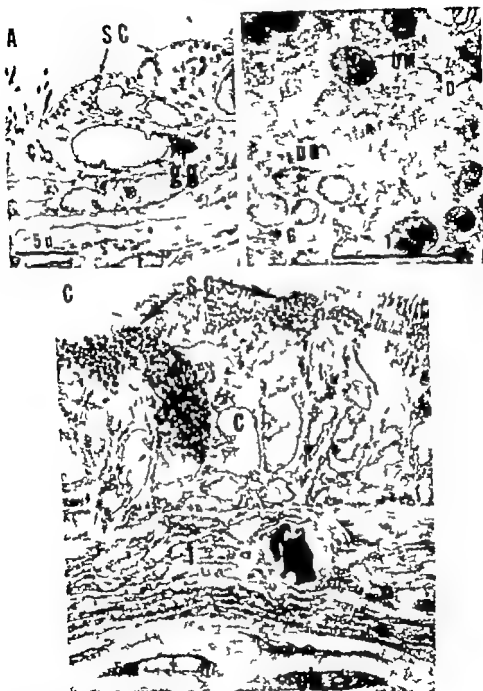


FIG. 8. A: Simple squamous cell (arrow) found in the lumen of the duct. These cells do not secrete (see Fig. 2C) which may be due to the fact that they are not secretory cells. B: Cuboidal epithelial cell found in the same area.



flat and contain fewer cilia. Callioid cell; SC, Secretory cell containing dark granules; gy Glycogen granules. B, High power view of dark secretory granules. DG Dark granules; DM Dark membrane; G Golgi apparatus; D, Desmosome. C, Electronmicrograph of transitional region between tubal lumen and middle ear mucosa. SD Dark granulated secretory cell. Callioid cell / Fibroblast; Ca Capillary; ch, Chondrocyte.

short cell processes. The nucleus was located in the center of the cell. The cytoplasm contained large amounts of glycogen granules, lipid droplets and small patches of fine fibrils. Mitochondria were scant in number and small in size. The Golgi apparatus was well developed. In some chondrocytes there were rough endoplasmic reticula; however in most cases these structures were not clearly seen.

A network of fine fibrils composed the matrix of this cartilage. Sub-banded collagen was found immediately beneath the basement membrane of the epithelial lining but there were no traces of collagen in the cartilaginous matrix itself. Concentric dense arrangements of fibrils were observed around the chondrocytes. Occasionally particularly in glutaraldehyde prefixed specimens, there were empty spaces free of matrix in proximity to the uneven chondrocytic margins. In osmium fixed specimens, the spaces were smaller or absent.

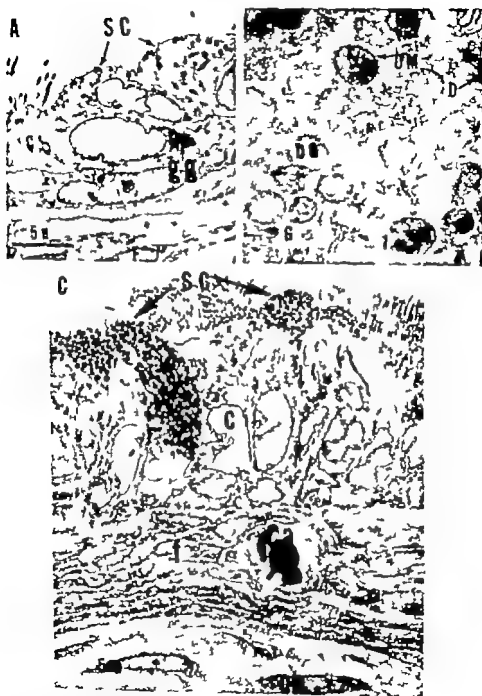
III Transitional Area (Between Eustachian Tube and Tympanic Bulla) (Figs 10 and 11)

The transition from the eustachian tubal orifice towards the tympanic bulla was from simple columnar epithelium to cuboidal and then simple squamous epithelium of the middle ear proper in that order (see drawing). There were two cell types: (1) a ciliated cell, and (2) a darkly granulated cell.

Columnar ciliated cells found in the area of the eustachian tubal orifice gradually became cuboidal cells with fewer cilia towards the middle ear mucosa. These cells contained glycogen granules near the nucleus, the same pattern of glycogen distribution in the ciliated cells as in the eustachian tube.

Tall columnar cells containing dark granules were at the tubal orifice and became cuboidal and flat towards the middle ear mucosa proper. These dark granules were large in size, 1500–2700 Å but smaller and more electron-dense than those seen in goblet cells. They were abundant and usually located in the supranuclear region. These granules contained a more distinct unit membrane as compared to mucigen granules in goblet cells. Another striking feature was the presence of abundant endoplasmic reticulum (lamellated arrangement). The Golgi apparatus was well developed. The nuclei appeared infolded but were much less irregular than the nuclei in the goblet cells. Mitochondria were scant in number and when the cell was entirely filled with dark granules, they were found in a small area of the infranuclear region. This cell also contained microvilli at its free

Fig. 10 A Junction between simple squamous cells, comprising a major part of middle ear and columnar epithelium leading toward the eustachian tube. Ciliated cell appears



flat and contains fewer cilia. Ciliated cell SC, Secretory cell containing dark granules
 G Glycogen granules. B, High power view of dark secretory granules. DG Dark granules
 C Ciliated cell membrane G Golgi apparatus D Desmosome. C, Electron micrograph of
 the junction between tubal lumen and middle ear mucosa. SD, Dark granulated
 secretory cell Ciliated cell / Fibroblast Ca, Capillary Ch Chondrocyte.

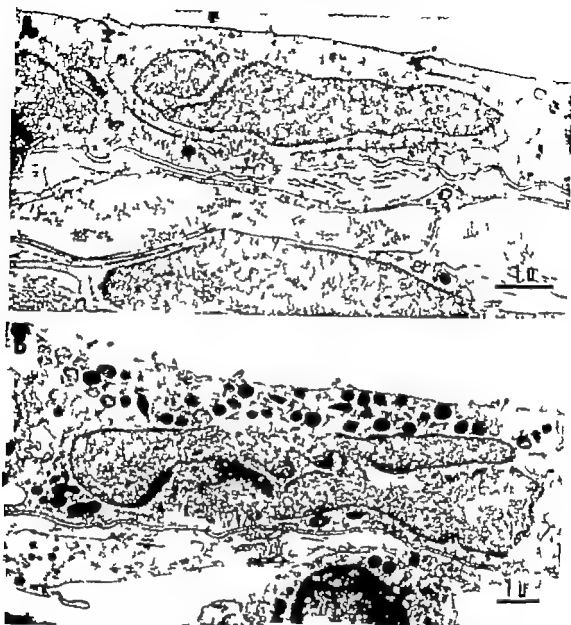


FIG 11 A Simple squamous cell with numerous secretory granules seen in middle ear mucosa
 B Same type of cell found in middle ear mucosa containing dark secretory granules.

surface. Occasionally two types of granules were found in a cell: dark compact granules and light granules with a fibrillar network. Even in the squamous cells at the end of the transition to middle ear mucosa, dark granules were occasionally observed.

Middle ear mucosa distal to the eustachian tube was composed of simple squamous epithelium. Although ciliated cells were not generally present here, they were occasionally observed in small patches. The squamous cell demonstrated elongated cellular processes. The small amount of cytoplasm contained few mitochondria and a poorly developed Golgi apparatus. The nucleus was comparatively large and less infolded. Microvilli were scant in number and small.

DISCUSSION

Ciliated cells were found both along the lumen of the eustachian tube and in the middle ear mucosa adjacent to the tube. The distribution of ciliated cells in the middle ear mucosa and tympanic bulla varied to some extent from one guinea pig to another. The epithelium lining the bulla consisted essentially of simple squamous epithelial cells, but occasionally was interspersed with ciliated cells and cuboidal cells containing large dark granules.

The coordinated movement of these cilia is not well understood at the present time. Engström & Versäll (1952) suggested that the two central fibrillar portions or the central core is responsible for contractile ability of the motile flagella and cilia. Satir (1965) believed that the differences in the length of gill cilia filaments of fresh water mussels may be related to the recovery and effective beats. This change in length of the filaments would support either the "filament contraction theory" (Gibbons & Grimstone 1960) or the "sliding filaments theory" (Hanson & Huxley 1955). The former theory assumes that the filaments are contractile therefore they can shorten alternately to cause bending. The latter theory assumes that the ciliary filaments do not change length as the cilium beats, but that they may move past one another to allow the cilium to bend. The arrangement of the two central filaments and the basal foot within the cilium, generally oriented in one direction towards the lumen of the eustachian tube from the middle ear side agrees with the suggestion made by Fawcett (1961) concerning the direction of the effective stroke.

In the present study evidence is lacking that ciliated cells could convert into goblet cell as suggested in upper respiratory epithelium (Sjoendin, 1959). Rhodin (1959) has suggested that the basal cell might differentiate into either a ciliated or secretory cell in the trachea. This latter concept appears more tenable since it seems unlikely that one mature cell type could convert into another presumably functionally unrelated cell type. Large amounts of glycogen stored in ciliated cells suggest active carbohydrate metabolism.

The presence of mucous glands in human middle ear mucosa in inflammatory conditions was reported (Friedmann 1936, Ojala, 1950). Glandular structures in the human have been identified in cases of idiopathic blue ear drum (Paparella & Lim). Metaplasia of epithelium into simple glands in guinea pigs (Friedmann, 1935) and dogs (Senturia, Carr & Alvin, 1962) were also observed. Sade (1966) reported that mucous secretory epithelium and glands exist in normal human middle ear mucosa as well as in cases of serous otitis media. However further functional and morphological studies should be done to identify the mechanisms involved in both transudative and exudative processes in order to understand better the pathogenesis of the different middle ear effusions.



FIG 11 A Simple squamous cell without secretory granules seen in middle ear mucosa. B Same type of cell found in middle ear mucosa containing dark secretory granules.

surface. Occasionally two types of granules were found in a cell: dark compact granules and light granules with a fibrillar network. Even in the squamous cells at the end of the transition to middle ear mucosa, dark granules were occasionally observed.

Middle ear mucosa distal to the eustachian tube was composed of simple squamous epithelium. Although ciliated cells were not generally present here, they were occasionally observed in small patches. The squamous cell demonstrated elongated cellular processes. The small amount of cytoplasm contained few mitochondria and a poorly developed Golgi apparatus. The nucleus was comparatively large and less infolded. Microvilli were scant in number and small.

DISCUSSION

Ciliated cells were found both along the lumen of the eustachian tube and in the middle ear mucosa adjacent to the tube. The distribution of ciliated cells in the middle ear mucosa and tympanic bulla varied to some extent from one guinea pig to another. The epithellum lining the bulla consisted essentially of simple squamous epithelial cells, but occasionally was interspersed with ciliated cells and cuboidal cells containing large dark granules.

The coordinated movement of these cilia is not well understood at the present time. Engström & Wersäll (1952) suggested that the two central fibrillar portions or the central core is responsible for contractile ability of the motile flagella and cilia. Satir (1965) believed that the differences in the length of gill cilia filaments of fresh water mussels may be related to the recovery and effective beats. This change in length of the filaments would support either the "filament contraction theory" (Gibbons & Grimstone 1960) or the "sliding filaments theory" (Hanson & Huxley 1955). The former theory assumes that the filaments are contractile therefore they can shorten alternately to cause bending. The latter theory assumes that the ciliary filaments do not change length as the cilium beats, but that they may move past one another to allow the cilium to bend. The arrangement of the two central filaments and the basal foot within the cilium, generally oriented in one direction towards the lumen of the eustachian tube from the middle ear side agrees with the suggestion made by Fawcett (1961) concerning the direction of the effective stroke.

In the present study evidence is lacking that ciliated cells could convert into goblet cells as suggested in upper respiratory epithelium (Spoendlin, 1959). Rhodin (1959) has suggested that the basal cell might differentiate into either a ciliated or a secretory cell in the trachea. This latter concept appears more tenable since it seems unlikely that one mature cell type could convert into another presumably functionally unrelated cell type. Large amounts of glycogen stored in ciliated cells suggest active carbohydrate metabolism.

The presence of mucous glands in human middle ear mucosa in inflammatory conditions was reported (Friedmann, 1956; Ojala, 1959). Glandular structures in the human have been identified in cases of idiopathic blue ear drum (Paparella & Lim). Metaplasia of epithelium into simple glands in guinea pigs (Friedmann, 1955) and dogs (Senturia, Carr & Al in, 1962) were also observed. Sade (1966) reported that mucous secretory epithelium and glands exist in normal human middle ear mucosa as well as in cases of serous otitis media. However further functional and morphological studies should be done to identify the mechanisms involved in both transudative and exudative processes in order to understand better the pathogenesis of the different middle ear effusions.

It is interesting to note that there were two secretory cells with different morphological characteristics, the goblet cell containing light secretory granules and the other cell containing dark granules. The presence of mucous cells with dark granules was previously reported by Fawcett (1966) in the gastric mucosa of the bat. Goblet cells which were found in the tube had secretory granules with a fine filamentous appearance. These are identical in appearance to those seen in the gastrointestinal tract and in all other mucous secreting cells of the body. However these darkly granulated cells in the transitional zone of the middle ear mucosa resemble the serous secreting cells which are found in the mixed glands at the pharyngeal end of the eustachian tube. Moreover they resemble serous cells found in salivary glands (Kurtz, 1964). The dark granules might be an immature state of mucigen granules, which could ultimately change into light mature granules as suggested by our observation of single cells containing both types of granules (Fig 6C). Still the possibility exists that these darkly granulated cells may be serous secreting and may play a significant role in the pathogenesis of serous middle ear effusions.

ZUSAMMENFASSUNG

Die ultrastrukturellen morphologischen Einzelheiten der Paukenöffnung der Eustachischen Röhre und der Mittelohrschleimhaut in Meeresschweinchen wurden untersucht. Die Öffnung der Eustachischen Röhre umgeben von Hyalinhornepithel, enthält geschichtetes ziliares Zylinderepithel, Becherzellen und Basalzellen. Schmale Glicte von cuboiden Zellen und Plattenepithelzellen wurden in dem Spaltenteil der Eustachischen Röhre gefunden. Die Schleimhautschicht des Mittelohres nahe der Mittelohröffnung der Eustachischen Röhre war charakterisiert durch die Anwesenheit von ziliarem Zylinderepithel durchsetzt mit dunklen granulierten Sekretionszellen. Die Paukenhöhle war mit Plattenepithelzellen gedeckt mit oder ohne sekretorische Granula. Die mögliche morphologische Rolle dieser dunklen granulierten Zellen wurde diskutiert.

REFERENCES

- BEZOLD, F. and SIEBENMANN, F. 1908 The anatomy of the eustachian tube. In *The Text Book of Otolaryngology for Physicians and Students*. Trans. by Hollig. J. E. H. Colegrove. Co. Chicago Ill.
- BUCH, N. H. and JONAS, M. B. 1964 Eustachian tube and middle ear. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 79: 472.
- ENOSTROM, H. and WENDELL, J. 1952 Some principles in the structure ofibratill cilia. *Ann. Otol.* 61: 1027.
- EUSTACH, B., 1662 Epistol on the organ of hearing. Trans. in 1944 by Grant, G. and G. Lant. *M. Arch. Otolaryng.* (Chic.) 40: 123.
- FANNON, J. G. 1943: Histopathological considerations of the eustachian tube. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 37: 609.
- FAWCETT, D. 1961 Cilia and flagella. In *The Cell: A Basic Biology*. Ed. by Brachet, J. and A. E. Mirsky. Academic Press, N.Y. Vol. 2, p. 217.
- 1966 *The Cell: An Atlas of Fine Structure*. W. B. Saunders Co. p. 283.

- FABERIAN, I. 1935 The comparative pathology of otitis media—experimental and human. *J. Laryng.* 69: 558.
- 1936 The pathology of otitis media. *J. Clin. Path.*, 9: 329.
- GIMSON, L. R., and GRIMSTONE, A. V. 1940 On flagella structure in certain flagellates. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 7: 697.
- GRAES, G. O., and EDWARDS, L. W. 1944: The eustachian tube. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 39: 219.
- GRAES, G. O. and GALANTE, M. E., 1944: Epistole on the organs of hearing by Bartholomaeus Eustachius. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 40: 123.
- HARRIS, J. and HILLET, H. E., 1935 The structural basis of contraction of striated muscle. *Expt. Soc. Exp. Biol.*, 9: 338.
- HEUTE, J. 1944 *Handbuch d. Syntactischen Anatomie d. Menschen*. F. Vieweg u. Sohn, Braunschweig, Vol. 2, p. 753. Cited in "The eustachian tube" by Graes, G. O. and Edwards, L. W. 1944. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 39: 363.
- KAROVITZ, H. J. 1961 Simple method for "staining with lead" at high pH in electron microscopy. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11: 739.
- KRITZ, S. M., 1964 The salt crystal. In *Electro Microscopic Analysis* Ed. by Krütz, S. M. Academic Press, N.Y. p. 97.
- LETT, J. H., 1961 Improvement in epoxy resin embedding method. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 9: 401.
- MILLONIG, G. 1961 Further observations on phosphate buffer for osmium solutions in fixation. *J. Appl. Physiol.*, 22: 1637.
- MILNE, J. 1912 *Elements of Physiology* Trans. by Baly W. T. Taylor and Watson, London, 2nd Ed. Vol. 2, p. 1284.
- OMURA, L., 1930 Contribution to the physiology of mastoid cell formation. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 3: ppl. 86.
- PAPANIKOLA, M. and LEX, D. F. (in press) and pathology of the "idiopathic blue ear drums". *Arch. Otolaryng.* (Chic.) (in press.)
- PERLMA, H. B., 1939 Abnormal patency and normal physiological state. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 30: 212.
- PORTER, A. 1952 The anatomical and histological dissection of the human ear. In *The Ear and Deafness* 2nd ed. Trans. by Steen G. Ballinere, Tindall and Carr, London, pp. 227 and 217.
- PODGORY, L., and BARK, B. C., 1940 Histologic studies of the eustachian tube of jointed animals with good hearing. *Trans. Amer. Otol. Soc.* 31: 41.
- RHOADS, J. 1939 Ultrastructure of the tracheal dilated mucosa in rat and man. *Ann. Otol.* 62, 361.
- RICH, L., 1937 Die Mittelohrentwicklung vom Embryonalmonat bis zum 10 Lebensjahr. *Arch. Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 2.
- 1939 Mittelohrentwicklung und Mittelohrentzündung. *Arch. Otorhinol.* 45, 173.
- SAGE, J. 1946 Middle ear mucosa. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 41: 187.
- 1944 Pathology and pathogenesis of serous otitis media. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) 41: 297.
- SARIN, P. 1965 Studies on cilia. III Examination of the distal region of the ciliary shaft and the role of the filament in motility. *J. Cell Biol.* 20, 803.
- SILVERMASTER, A., 1938 Respiratory of clinical and morphological classification of tympanic membranes and eustachian tube. *Ann. Otol.* 67: 241.
- SILVERMASTER, H. H., CARR, C. D. and ALLEN, E. C., 1962 Middle ear effusions; Pathologic changes of the mucoperiosteum in the experimental animal. *Trans. Am. Otol. Soc.* 61: 33.
- SILVERMASTER, F. 1954 Der erste Anlagen des Mittelohrs in und Gebäckhöhlen des menschlichen Embryo in der 4 bis 8 Woche. *Arch. Anat. Physiol.* (Leipzig) p. 355.
- SPOHR, H. 1935 Elektromikroskopische Untersuchungen am Respiratorischen Epithel der oberen Luftwege. *Pract. Otolaryng.* (Basel) 21: 481.

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965. The material consists of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 20 1965. Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study. The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Otolaryngological Polyclinic. According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Strählmann 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection. No less than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear puncture. Chest x rays were taken of the in patients. The age distribution was as follows

3 mo - < 6 mo	14
6 mo - < 1 yr	13
1 yr - < 2 yrs	4
2 yrs - < 4 yrs	2
Total no. subjects	33

The subjects were divided into two groups (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria, the preparation of U cell cultures, the technique of inoculating the cultures with virus isolation specimens and the handling of the inoculated cultures was identical to that of the spring study (Berglund, Salmivalli & Tolvanen, 1966). Middle ear punctures were performed bilaterally on 21 children and unilaterally on 6. Secondary punctures were performed bilaterally on 3 children and unilaterally on 2. Only the results from the primary punctures will be considered in greater detail and indicated by tables.

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Strählmann 1967), adenoviruses likewise by a CF (Berglund & Mäntyjärvi 1966) and herpes simplex viruses by a neutralization technique (Mäntyjärvi 1965).

Paired serum specimens obtained at intervals of 2-5 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

TABLE 1 Frequency of respiratory syncytial (RS) virus isolations from aspirates of ears with and without pronounced signs of inflammation in children with RS virus isolation positive throat swabs

Group	Age in months		Ear drum reddened and/or bulging No. ears		Ear drum pale and/or dull, rigid not in normal position No. ears	
	Range	Mean	Punctured	Virus isolation-positive	Punctured	Virus isolation-positive
1	2-31	7	—		17	13 (76%)
2 ^a	3-38	8	20	6 (30%)	14	5 (35%)

^a Comprising of 10 children (17 ears) from the spring 1965 RS virus outbreak.

Comprising of 18 children (34 ears) from the autumn 1965 RS virus outbreak.

antigen. The technique was the same as that used in the spring study (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966). The sera were also examined for CF antibody to the antigens of adeno- cytomegalo- influenza A, B and parainfluenza virus 1, 2 and 3, Eakon PPLO and parotitis virus.

RESULTS

Children from Whom RS Virus was Isolated from Throat Swabs

The group consists of 18 subjects (55%) out of the 33 studied. Sixteen were punctured bilaterally and 2 unilaterally. Seven (39%) had a positive virus isolation from one or both ears of the 34 aspirates, 11 (32%) were positive for RS virus. Fourteen (41%) of the ears gave an appearance similar to that described previously (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966): the eardrum was pale, dull or lustrous, thin or slightly thickened, in normal position, rigid and with the reflex visible or invisible. Twenty ears (59%) showed additional signs of inflammation, such as redness and injection of varying intensity and/or bulging of the drum. Table 1 indicates that RS virus was recovered with about equal frequency from ears with slight middle ear inflammation (isolation rate 35%) and ears with additional inflammatory signs (isolation rate 30%). Table 1 also gives an indication of the considerably higher frequency (8%) with which RS virus was recovered from aspirates during the spring study and shows that the subject of that study only displayed signs of slight middle ear inflammation. In dividing the subjects of Table 1 into 2 categories according to the eardrum findings, no attention was called to bacteria recovered from the aspirates.

Table 2 has been included to demonstrate in greater detail the dissimilarity in the frequencies with which virus was recovered from middle ear aspirates in the spring and autumn studies. The table only includes sub-

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965. The material consists of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 29 1965. Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study. The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Otolaryngological Polyclinic. According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Strählmann, 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both, 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection. No less than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear puncture. Chest x rays were taken of the in patients. The age distribution was as follows

3 mo - <6 mo	11
6 mo - <1 yr	13
1 yr - <2 yrs.	4
2 yrs. - <4 yrs.	2
Total no. subjects	33

The subjects were divided into two groups: (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria, the preparation of U cell cultures, the technique of inoculating the cultures with virus isolation specimens and the handling of the inoculated cultures was identical to that of the spring study (Berglund, Salmivalli & Toivanen 1966). Middle ear punctures were performed bilaterally on 27 children and unilaterally on 6. Secondary punctures were performed bilaterally on 5 children and unilaterally on 2. Only the results from the primary punctures will be considered in greater detail, and indicated by tables.

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Strählmann 1967), adenoviruses likewise by a CF (Berglund & Mäntylä 1966) and herpes simplex viruses by a neutralization technique (Mäntylä 1965).

Paired serum specimens obtained at intervals of 2-5 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

TABLE 1 Frequency of respiratory syncytial (RS) virus isolations from aspirates of ears with and without pronounced signs of inflammation in children with RS virus isolation positive throat swabs

Group	Age in months		Ea drum reddened and/or bulging No. ears		Ea drum pale d/or dull rigid and in normal position No. ears	
	Range	Mean	Punctured	Virus isolation-positive	Punctured	Virus isolation-positive
1 ^a	2-21	7	—		17	13 (76 %)
2 ^b	2-33	8	20	6 (30 %)	14	5 (35 %)

^a Comprising of 10 children (17 ears) from the spring 1965 RS virus outbreak.

^b Comprising of 18 children (34 ears) from the autumn 1965 RS virus outbreak.

antigen. The technique was the same as that used in the spring study (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966). The sera were also examined for CF antibody to the antigens of adeno- cytomegalo- influenza A B and parainfluenza virus 1 2 and 3, Eaton PPLO and parotitis virus.

RESULTS

Children from Whom RS Virus was Isolated from Throat Swabs

The group consists of 18 subjects (55 %) out of the 33 studied. Sixteen were punctured bilaterally and 2 unilaterally. Seven (39 %) had a positive virus isolation from one or both ears of the 34 aspirates, 11 (32 %) were positive for RS virus. Fourteen (41 %) of the ears gave an appearance similar to that described previously (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966): the eardrum was pale dull or lustrous, thin or slightly thickened, in normal position rigid and with the reflex visible or invisible. Twenty ears (59 %) showed additional signs of inflammation, such as redness and injection of varying intensity and/or bulging of the drum. Table 1 indicates that RS virus was recovered with about equal frequency from ears with slight middle ear inflammation (isolation rate 35 %) and ears with additional inflammatory signs (isolation rate 30 %). Table 1 also gives an indication of the considerably higher frequency (76 %) with which RS virus was recovered from aspirates during the spring study and shows that the subjects of that study only displayed signs of slight middle ear inflammation. In dividing the subjects of Table 1 into 2 categories according to the eardrum findings, no attention was called to bacteria recovered from the aspirates.

Table 2 has been included to demonstrate in greater detail the dissimilarity in the frequencies with which virus was recovered from middle ear aspirates in the spring and autumn studies. The table only includes sub-

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965.

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965. The material consists of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 20 1965. Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study. The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Otolaryngological Polyclinic. According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Stråhlmann 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both, 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection. No less than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear puncture. Chest x rays were taken of the in patients. The age distribution was as follows:

3 mo - < 6 mo	14
6 mo - < 1 yr	13
1 yr - < 2 yrs	4
2 yrs. - < 4 yrs.	2
Total no. subjects	33

The subjects were divided into two groups: (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria, the preparation of U cell cultures, the technique of inoculating the cultures with virus isolation specimens and the handling of the inoculated cultures was identical to that of the spring study (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966). Middle ear punctures were performed bilaterally on 27 children and unilaterally on 6. Secondary punctures were performed bilaterally on 5 children and unilaterally on 2. Only the results from the primary punctures will be considered in greater detail and indicated by tables.

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Stråhlmann 1967), adenoviruses likewise by a CF (Berglund & Mäntyjärvi 1966) and herpes simplex viruses by a neutralization technique (Mäntyjärvi 1965).

Paired serum specimens obtained at intervals of 2-3 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

Table 1. Frequency of recovery of respiratory syncytial (RS) virus from the middle ear aspirates of 34 subjects with acute otitis media (AOM) and 34 subjects with chronic otitis media (COM). The results are given in the following table.

Subjects		Ear from which virus was isolated		Season	
Age	Sex	Unilateral	Res. isolation positive	Unilateral	Res. isolation positive
1-12	—	—	—	—	—
13-24	1	2	4 (100)	11	5 (45)

Grouping of 14 children 17 ears from the spring 1965 RS virus study.
Grouping of 14 children 17 ears from the autumn 1965 RS virus study.

Notes. The technique was the same as that used in the spring study by Berglund, Salmiralli & Toivanen, 1966. The sera were also examined for antibody to the antigens of adenovirus, cytomegalovirus, influenza A, B and parainfluenza virus 1, 2 and 3. Es on PPLO and parvovirus.

RESULTS

Children from Whom RS Virus was Isolated from Throat Swabs

The group consists of 18 subjects (33% out of the 55 studied). Sixteen were punctured bilaterally and 2 unilaterally. Seven (39%) had a positive virus isolation from one or both ears of the 34 aspirates. 11 (32%) were positive for RS virus. Fourteen (41%) of the ears gave an appearance similar to that described previously (Berglund, Salmiralli & Toivanen, 1966): the eardrum was pale, dull or lustrous, thin or lightly thickened, in normal position, rigid and with the reflex visible or invisible. Twenty ears (33%) showed additional signs of inflammation, such as redness and bulging of varying intensity and or bulging of the drum. Table 1 indicates that RS virus was recovered with about equal frequency from ears with slight middle ear inflammation (isolation rate 33%) and ears with additional inflammatory signs (isolation rate 30%). Table 1 also gives an indication of the considerably higher frequency (6%) with which RS virus was recovered from aspirates during the spring study and shows that the subjects of that study only displayed signs of slight middle ear inflammation. In dividing the subjects of Table 1 into 2 categories according to the eardrum findings, no attention was called to bacteria recovered from the aspirates.

Table 2 has been included to demonstrate in greater detail the dissimilarity in the frequencies with which virus was recovered from middle ear aspirates in the spring and autumn studies. The table only includes sub-

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965. The material consists of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 20 1965. Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study. The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Otolaryngological Policlinic. According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Strählmann 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both, 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection. No less than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear puncture. Chest x rays were taken of the in patients. The age distribution was as follows:

3 mo -	< 6 mo	14
6 mo -	< 1 yr	13
1 yr -	< 2 yrs.	4
2 yrs. -	< 4 yrs.	2
Total no. subjects		33

The subjects were divided into two groups: (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria, the preparation of U cell cultures, the technique of inoculating the cultures with virus isolation specimens and the handling of the inoculated cultures was identical to that of the spring study (Berglund, Salmivalli & Tolvanen 1966). Middle ear punctures were performed bilaterally on 27 children and unilaterally on 6. Secondary punctures were performed bilaterally on 5 children and unilaterally on 2. Only the results from the primary punctures will be considered in greater detail, and indicated by tables.

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Strählmann 1967), adenoviruses likewise by a CF (Berglund & Mäntylä 1966) and herpes simplex viruses by a neutralization technique (Mäntylä 1965).

Paired serum specimens obtained at intervals of 2-5 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

The RS virus CF antibody titer of the acute serum was $<1/4$ in no less than 17 cases. Fifteen subjects showed a 4-fold or greater rise in titer and one showed titers of $1/32$ – $1/32$ – $1/16$. Two twin brothers, 5 months old, apparently failed to develop significant amounts of antibody; their titers were persistently $<1/4$ in the convalescent serum taken 39 days after the acute serum.

Two children developed 4-fold or greater rises in the adenovirus CF antibody titers at the time of RS virus infection, and 2 children closely after this.

Case reports

Case No 1 This 6-month-old boy was hospitalized on November 4 1965 with a 2-day history of cough, rhinitis, breathing difficulties and fever. Penicillin treatment was initiated on the day of admission. At the otological examination the next day the eardrums were pale and dull, thickened, rigid and in normal position. 0.1–0.2 ml clear thin fluid was aspirated from each ear. The throat swabs and the right middle ear fluid yielded RS virus and *Streptococcus viridans*; the left middle ear fluid RS virus only. Four days after puncture, the right eardrum was normal and the condition of the left one unchanged. The left ear was re-punctured and yielded about 0.1 ml clear fluid from which RS virus was recovered. RS virus, *Streptococcus viridans* and *Haemophilus influenzae* were isolated from the throat swabs. The clinical diagnosis was bronchiolitis, the x-ray diagnosis bronchopneumonia. Serum specimens obtained on November 8 and 22, and December 16, showed RS virus antibodies to a titer of $<1/4$, $1/8$ and $1/4$ and adenovirus antibodies to a titer of $1/4$, $1/8$ and $1/16$, respectively.

This case demonstrates the recovery of RS virus from 2 middle ear aspirates from the same ear obtained 4 days apart.

Case No 2 This 1 year 10-month-old girl was hospitalized for high fever and earache. Prior to admission she had been suffering from cough and rhinitis for several weeks. The ears were examined on the day of admission before the initiation of antibiotic treatment. The eardrums were dull and reddened. 0.2–0.3 ml exudate was obtained from each ear. RS virus and *Haemophilus influenzae* were recovered from the throat swabs and from both ears. After puncture there was a discharge from the ears. The clinical and x-ray diagnosis was pneumonia. X-rays taken of the sinuses revealed a bilateral maxillary sinusitis. The RS virus antibody titer rose from $<1/4$ to $1/64$.

This case demonstrates the recovery of RS virus from both middle ear exudates of a child of over 1 year old showing proved bilateral bacterial otitis media with reddened eardrums.

Case No 3 This 3-year 2-month-old boy was seen at the Otolaryngological Polyclinic for pain in the ears and a temperature of 39°C with a 5-day history of cough and slight rhinitis. Tetracycline treatment had been initiated one day before examination. The eardrums were reddened, slightly thick

TABLE 2 *Frequency of respiratory syncytial (RS) virus isolations from middle ear aspirates of children of 12 months or younger with RS virus isolation positive throat swabs*

Group	Age in months		Duration in days of the respiratory symptoms before puncture		Number of ears	
	Range	Mean	Range	Mean	Punctured	Virus isolation-positive
1	2-12	6	4-14	6.6	15	13 (87 %)
2 ^b	3-11	6	3-10	6.3	24	6 (25 %)

Comprising of 9 infants from the spring 1965 RS virus outbreak.

Comprising of 16 infants from the autumn 1965 RS virus outbreak.

jects for whom there was reliable information concerning the date of onset of the respiratory symptoms of the RS virus-associated illness. In order to render the material more uniform in age, it takes into consideration only subjects of 12 months old or younger. As can be seen Table 2 does not afford an explanation for the high frequency of RS virus-positive aspirates in the spring study (87 %) as against the lower frequency of RS virus-positive aspirates in the autumn study (25 %). As the sampling and inoculation techniques were the same on both occasions the explanation for this phenomenon remains obscure. The rate with which virus was recovered from throat swab specimens in cases of RS virus infection was almost identical in both studies as reported previously (Berglund Salmivalli & Toivanen 1966). 2 throat swabs were obtained from each child and the specimens used for the inoculation of the same number of tissue culture tubes. It appeared that in the spring study both of the inoculated tubes were positive in 100 % of the cases, and in 94 % in the autumn study.

Cultures were simultaneously inoculated with throat swab and aspirate specimens from the same subject. A comparison showed that the syncytial cytopathic changes almost invariably occurred earlier in the throat swab-inoculated cultures.

Six children (11 ears) were re-punctured after an interval of a few days. 8 aspirates, virus negative at the first puncture were also negative at the re-puncture. Two aspirates, virus positive at the first puncture had become negative at the re-puncture. One aspirate virus-positive at the first puncture was still positive at the re-puncture 4 days later (case report No. 1). The throat swabs of 5 of these 6 children still yielded virus at the time of the re-puncture.

The middle ear aspirates which yielded RS virus were obtained over a period of from 3-9 days after the onset of the respiratory symptoms.

Viruses other than RS virus were not isolated.

higher during the spring study (78%) than during the autumn study (32%). Both times the isolation, inoculation and cell culture techniques were identical. More bacterial middle ear infections probably occurred in the autumn study it is true but on the other hand, the results indicate that RS virus may be recovered with about equal frequency from ears showing weak inflammatory signs and ears with reddened and bulging eardrums. At the time of the spring outbreak RS virus had not been prevalent in the community for 1 year and 2 months, whereas the interval between the spring and autumn outbreak was no more than 3 months. There is no doubt that the RS virus infections of the autumn children were more likely to be re-infections with an associated rapid development of neutralizing antibody and it appears likely that the possible different rate of re-infections could explain the different isolation results. However an assumption like this cannot be proved, since the rate of re-infections was unknown. Only one child was known with certainty to have experienced re-infection (case report No. 4) he participated in the autumn study and his middle ear aspirates were negative for virus.

Factors Contributing to Successful Virus Isolation

It never occurred that RS virus was recovered from middle ear aspirates, but not recovered from the throat swabs taken at the same time from the same subject. On the contrary it often happened that the aspirates were negative, but the throat swabs yielded virus, especially in the later course of the disease. To obtain a positive virus isolation from the aspirates it appears desirable, therefore to perform the middle ear puncture at an early stage in the disease and it appears self-evident that a large inoculum is more likely to be sufficient to infect the cell cultures than a small one. Further pre-requisites for successful isolations are sensitive cells, the prevalence of RS virus in the community and a direct inoculation technique. The latter was used throughout our studies, but it is possible that RS virus could be isolated from middle ear aspirates also by the indirect inoculation technique. A useful requisite was a new construction of Siegle's pneumatic speculum specially designed to demonstrate intratympanic mucus accumulation and a rigid eardrum in young infants with a narrow external acoustic meatus. In cases of bacterial otitis media, inoculated cultures were changed to fresh maintenance medium as soon as possible after the virus adsorption. This probably diminished the deleterious effect of bacterial toxins possibly present in the aspirate on the cell culture. Further routine fluid changes carried out in all cases were likely to accelerate the appearance and to increase the extent of the syncytial cytopathic changes.

ACKNOWLEDGMENTS

Our thanks are due to Miss Anja Pajasmaa for skilful technical assistance.

section, so the presence of mucus inside the tympanum is not unexpected. The exact site of its formation is unknown. It could be formed by the glands and mucus-producing cells normally seen in the walls of the tympanic ostium of the eustachian tube by the mucosa covering other parts of the tympanum or by the glands of the eustachian tube. In the latter case mucus would be mechanically conducted to the tympanum.

Clinical Significance of the Middle Ear RS Virus-containing Mucus

The previous study (Berglund, Salmivalli & Tolvanen 1966) indicated that the infant middle ear otitis associated with RS virus may heal without the development of more pronounced signs of inflammation, such as bulging or redness of the tympanic membranes. The mild nature of the affection suggests that it is unlikely to cause more severe symptoms comparable to those to be seen in bacterial otitis media. The main clinical significance of the RS virus otitis appears to be to prepare the way for bacterial intervention. According to various reports (Reilly *et al.* 1961, Kapikian *et al.* 1961, Tóth, Barna & Voltay 1965) infection or redness of the eardrum, probably a sign of bacterial superinfection, may occur in 17–50% of children with respiratory tract infection due to RS virus. The bacteria possibly obtain entrance to the middle ear by spread per continuitatem or if mucus is mechanically conducted to the middle ear with the mucus. It is not known by which mechanism RS virus otitis lowers the resistance of the middle ear against superinfection but it seems possible that destruction of the epithellum would help bacterial pathogens to penetrate it and invade the submucosal space. It appears likely that lack of aeration and drainage may be one if not the most important factor contributing to aggravation of the symptoms of the bacterial inflammation.

In the present study, no less than 72% of the throat swab RS virus isolation positive, and 67% of the throat swab RS virus isolation negative children showed signs, such as bulging or redness of one or both drums of varying intensity suggestive of bacterial otitis media. Among the ones whose throat secretions did not contain RS virus there were comparatively many (8 out of 15) showing RS virus CF antibodies to a high titer in their acute phase serum, indicating recent RS virus infection and a possible association between this and the actual otitis media.

Future studies will show whether virus-containing mucus can be encountered in the middle ear in respiratory infections due to myxoviruses other than RS virus. Infections due to parainfluenza 3 virus have been reported to be accompanied by otitis media in 42% and infections due to parainfluenza 2 virus in 11% of the cases (Tóth *et al.* 1965).

Variations in the Virus Isolation Frequency

We do not know why the number of virus isolations from middle ear aspirates of children with virus isolation positive throat swabs was so much

TABLE 1 *The results obtained from 150 tonsillar swab cultures*

Causative organism	No. of cases	
Beta hemolytic Streptococcus	13	8.6
Staphylococcus aureus	43	28.6
Pseudomonas aeruginosa	2	1.3
Escherichia	1	0.6
Achromobacter	3	1.3
Staphylococcus aureus and Beta hemolytic Streptococcus	1	0.6
Normal flora	87	58.0

cases (28.6 per cent). Of these 43 strains, 18 belonged to group A, 1 to B, 2 to C, 1 to D and 1 to E. It was not possible to identify the groups of 20 strains. *Staphylococcus aureus* occurred in 32 per cent, *Pseudomonas aeruginosa* in 1.3 per cent, and *Escherichia* in 0.6 per cent of the total number of cases. A polymicrobial infection with *Staphylococcus aureus* and beta hemolytic *Streptococcus* was encountered in 2 instances (1.3 per cent). Table 2 gives the full details of 150 cut surface cultures.

Table 3 is a comparison of the results obtained from the two cultures for each specific case. In 53 instances (41.4 per cent) the two cultures gave different results, and in 88 (58.6 per cent) the results were the same. In 44 (29.3 per cent) of the 62 different results, a pure culture of pathogens was found in the cut surface culture and no pathogens found in the swab culture. In 11 cases (1.3 per cent) the situation was reversed, with pathogens occurring only in the swab culture. In the remaining 7 (4.6 per cent) the species of bacteria isolated from a specific case differed in the two cultures.

There was no significant difference between the 50 *Staphylococcus aureus* and 4 beta hemolytic *Streptococcus* strains isolated from cut surface cultures and the respective 43 and 14 strains isolated from swab cultures in their sensitivity to different antibiotics. The disc sensitivity of the isolated bacteria to different antibiotics are given in Tables 4 and 5.

TABLE 2 *The results obtained from 150 tonsillar cut surface cultures*

Causative organism	No. of cases	
Beta hemolytic Streptococcus	43	28.6
Staphylococcus aureus	48	32.0
Pseudomonas aeruginosa	2	1.3
Escherichia	1	0.6
Staphylococcus aureus and Beta hemolytic Streptococcus	2	1.3
No pathogens	54	36.0

in half with sterile instruments and the same procedure was applied to the specimens taken from the cut surfaces.

To identify the groups of the isolated beta hemolytic streptococcus strains the precipitation test was carried out, using streptococci extract prepared by the Rantz and Randall method. To prepare these extracts, strains were inoculated into 40 cc of Todd Hewitt broth in a flask and incubated at 37 C overnight. At the end of this period the material was centrifuged and the precipitated microorganisms separated from the clear fluid. 0.5 cc of physiologic saline was added to the precipitate and by gentle shaking a suspension of microorganisms prepared. Subsequently the suspension was autoclaved at 121 C for 15 minutes, then centrifuged for the second time at high frequency to separate cellular debris and the clear fluid collected at the top was used in the precipitation test.

In the identification of beta hemolytic streptococci groups, immune sera of A, B, C, D, E, F, G, H, N and MG groups obtained from the Hoechst Pharmaceutical Company and stored in the refrigerator were employed. The sera were diluted by adding 1 cc of sterile distilled water and gentle shaking.

The precipitation test was carried out by the capillary tube method, employing special capillary tubes 90 mm in length with an internal diameter of 0.7-1 mm. Diluted immune serum was drawn into the capillary tube up to a height of 2-3 cm whereupon the same amount of antigenic suspension was drawn up and the two liquids arranged in the center of the tube leaving a free space of 1 cm on both ends. When the antigenic suspension and immune serum were of the same group a precipitate was formed on their contacting surfaces within 10-15 minutes.

The pathogenicity of the isolated staphylococci strains was determined on the basis of pigmentation, the ability to produce plasma coagulase and ferment mannitol.

The disc method was used in antibiotic sensitivity tests (Çetin *et al* 1964).

RESULTS

Of the 150 tonsillar swab cultures examined, 63 (42 per cent) contained pathogens. Beta hemolytic streptococci were isolated in 13 cases (8.0 per cent). Of these 13 6 belonged to group A, 1 to C and 1 to D. In 5 cases the group identification was not possible. *Staphylococcus aureus* occurred in 28.6 per cent, *Pseudomonas aureginosa* in 1.3 per cent, *Escherichia* in 1.3 per cent and *Achromobacter* in 1.3 per cent of the total number of cases. In one instance a polymicrobial infection with both *Staphylococcus aureus* and beta hemolytic *Streptococcus* was found. Table 1 illustrates the results obtained from 150 swab cultures.

Of the 150 cut surface tonsillar cultures examined 96 (64 per cent) contained pathogens. Beta hemolytic streptococci were isolated from 43

TABLE II *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 59 beta hemolytic Streptococcus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive strains	%	No. of resistant strains
Penicillin	36	61.0	23
Streptomycin	35	59.3	24
Chloramphenicol	33	55.9	26
Tetracyclines	37-40	62.7-67.7	19-22
Erythromycin	36	61.0	23
Neomycin	45	76.3	14
Framycetin	37	62.7	22
Spiramycin	38	64.4	21
Polymyxin B	16	25.4	44
Bacitracin	15	23.4	44
Novobiocin	37	62.7	22
Kanamycin	46	77.9	13
Chlortetracycline	47	79.3	14

In this series of 150 patients 51 per cent was younger than 10 years, 42 per cent was between 10-18 years and 6 per cent was older than 18 years.

The indications for tonsillectomy were the following: Repeated attacks of acute tonsillitis, with a temperature above 38 C, more than three times a year (encountered in 27 per cent of the cases); Tonsillar hypertrophy to the extent of obstruction and difficulty in breathing; Evidence of persistent chronic infection. Half of the patients complained of sore throat and nasal obstruction, 9 per cent had low grade fever. The clinical examination revealed otitis media in 30 per cent and sinusitis in 2 per cent of the cases. 5 patients gave a history of scarlet fever, 2 of acute glomerulonephritis, 1 of acute rheumatic fever, 7 of diphtheria and 4 of various pharyngeal complications thought to be due to focal infection. It is interesting to note that in the single case with a history of acute rheumatic fever and in one of the two cases with a history of acute nephritis no pathogen was found in the two cultures. Furthermore, *Staphylococcus aureus* was isolated from the second nephritis case. Beta hemolytic streptococci were isolated from two of the five cases with a history of scarlet fever and *Staphylococcus aureus* from one. The remaining two contained no pathogens.

DISCUSSION

It is generally accepted that ever since antibiotics came into use on a wide scale infections with potentially pathogenic bacteria have increased. On the other hand, there has also been a change in the incidence of the

TABLE 3 *A comparison of the results obtained from the two cultures for 150 tonsils*

No. of cases	Cut surface culture result	Swab culture result
43	No pathogens	No pathogens
31	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
11	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i>	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i>
16	<i>Staphylococcus aureus</i>	No pathogens
26	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i>	No pathogens
6	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
6	No pathogens	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i>
1	<i>Staphylococcus aureus</i> and beta hemolytic <i>Streptococcus</i>	No pathogens
1	No pathogens	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i>
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2	No pathogens	<i>Escherichia</i>
2	No pathogens	<i>Achromobacter</i>
1	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i> and <i>Staphylococcus aureus</i>	Beta hemolytic <i>Streptococcus</i> and <i>Staphylococcus aureus</i>
1	<i>Escherichia</i>	No pathogens

The isolated Gram negative bacilli were resistant to most of the tested antibiotics except neomycin, framycetine polymyxin B and kanamycin.

Most of the patients in this series had received intensive antibiotic treatment before they reported to our clinic. The drugs were administered mostly penicillin without identifying the causative organism and selecting the sensitive antibiotic and hence in the majority the treatment was of no avail.

TABLE 4 *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 94 Staphylococcus aureus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive strains	%	No. of resistant strains
Penicillin	13	13.8	81
Streptomycin	44	46.8	50
Chloramphenicol	54	57.4	40
Tetracyclines	34-38	36.1-40.4	56-60
Erythromycin	59	62	35
Neomycin	62	65.9	32
Framycetine	62	65.9	32
Spiramycin	39	41.4	55
Polymyxin B	37	39.3	57
Bacitracin	5	5.3	89
Novobiocin	43	45.7	51
Kanamycin	62	65.9	32
Gleandomycin	56	59.5	38

TABLE 5 *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 89 beta hemolytic Streptococcus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive strains	%	No. of resistant strains
Penicillin	36	61.0	23
Streptomycin	35	59.3	24
Chloramphenicol	23	55.9	26
Tetracyclines	37-40	62.7-67.7	19-23
Erythromycin	36	61.0	23
Neomycin	45	76.3	14
Frangocinase	37	62.7	22
Spiramycin	38	64.4	21
Polysyrin B	15	25.4	44
Bacitracin	15	25.4	44
Novobiocin	37	62.7	22
Kanamycin	46	77.9	13
Oleandomycin	47	79.3	14

In this series of 150 patients 51 per cent was younger than 10 years, 43 per cent was between 10-18 years and 6 per cent was older than 18 years.

The indications for tonsillectomy were the following: Repeated attacks of acute tonsillitis, with a temperature above 38 C, more than three times a year (encountered in 27 per cent of the cases). Tonsillar hypertrophy to the extent of obstruction and difficulty in breathing. Evidence of persistent chronic infection. Half of the patients complained of sore throat and nasal obstruction, 0 per cent had low grade fever. The clinical examination revealed otitis media in 30 per cent and sinusitis in 2 per cent of the cases. 5 patients gave a history of scarlet fever, 2 of acute glomerulonephritis, 1 of acute rheumatic fever, of diphtheria and 4 of various ophthalmic complications thought to be due to focal infection. It is interesting to note that in the single case with a history of acute rheumatic fever and in one of the two cases with a history of acute nephritis no pathogens were found in the two cultures. Furthermore, *Staphylococcus aureus* was isolated from the second nephritis case. Beta hemolytic streptococci were isolated from two of the five cases with a history of scarlet fever and *Staphylococcus aureus* from one. The remaining two contained no pathogens.

DISCUSSION

It is generally accepted that ever since antibiotics came into use on a wide scale infection with potentially pathogenic bacteria have increased. On the other hand, there has also been a change in the incidence of the

TABLE 3 *A comparison of the results obtained from the two cultures for 150 tonsils*

No. of cases	Cat surface culture result	Swab culture result
43	No pathogens	No pathogens
31	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
11	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i>	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i>
16	<i>Staphylococcus aureus</i>	No pathogens
26	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i>	No pathogens
6	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
6	No pathogens	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i>
1	<i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Beta hemolytic Streptococcus</i>	No pathogens
1	No pathogens	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i>
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2	No pathogens	<i>Escherichia</i>
2	No pathogens	<i>Achromobacter</i>
1	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i> and <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Beta hemolytic Streptococcus</i> and <i>Staphylococcus aureus</i>
1	<i>Escherichia</i>	No pathogens

The isolated Gram negative bacilli were resistant to most of the tested antibiotics except neomycin framycetine polymyxin B and kanamycin

Most of the patients in this series had received intensive antibiotic treatment before they reported to our clinic. The drugs were administered, mostly penicillin, without identifying the causative organism and selecting the sensitive antibiotic and hence in the majority the treatment was of no avail

TABLE 4 *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 94 Staphylococcus aureus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive strains	%	No. of resistant strains
Penicillin	13	13.8	81
Streptomycin	44	46.8	50
Chloramphenicol	54	57.4	40
Tetracyclines	31-38	36.1-40.4	56-60
Erythromycin	59	62.7	35
Neomycin	62	65.9	32
Framycetin	62	65.9	32
Spiramycin	39	41.4	55
Polymyxin B	37	39.3	57
Bacitracin	5	5.3	89
Novobiocin	43	45.7	51
Kanamycin	62	65.9	32
Oleandomycin	56	59.5	38

hemolytic streptococci were isolated from 56.2 per cent of the cut surface tonsillar cultures, the results of the two cultures were reported to be identical in 79.3 per cent of the cases (Holmes & Williams, 1938). Thus, we are inclined to conclude that superficial tonsillar cultures can be misleading in chronic tonsillitis.

ACKNOWLEDGMENTS

Our gratitude is due to the Hoechst Pharmaceutical Company for the donation of the Immunsens used in the group identifications of the isolated streptococci.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ätiologie der chronischen Tonsillitis wurde bei 130 Patienten untersucht. Die Kulturen aus dem Oberflächenabstrich und aus dem Oberflächenschnitt wurden bei jedem Patienten geprüft. 64% der untersuchten Fälle enthielten pathogene Keime. Der häufigste Krankheitserreger war der *Staphylococcus aureus*, und zwar in 33% der Kulturen. Der zweithäufigste Keim war der *Streptococcus beta haemolyticus*, und zwar in 30%. Die meisten isolierten Staphylokokken waren gegen die üblichen Antibiotika resistent; dagegen war die Mehrzahl der Streptokokken empfindlich. Die Resultate der Abstrich- und Schnittkulturen waren in 58,5% identisch. In 29,3% der Fälle war aber die Kultur vom Abstrich negativ, die vom Schnitt dagegen positiv. Die Oberflächenskultur bei der chronischen Tonsillitis kann also zu unrichtigen Fälschungen führen.

REFERENCES

- GRANTOFFERSON, K., and RICHTER, V. O. 1951 Clinical, bacteriologic, and pathologic consideration of chronic tonsillitis. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 59: 162.
- GETIK, E. T. AND Ö. KASIMOĞLU, Ö., ERGÖR, M. and GÜRCAN, H., 1964 Study of susceptibility of antibiotics of 332 bacterial strains isolated in Istanbul in 1960-1961. *Publ. Microbiol.* 27: 53.
- HOLMES, M. C., and WILLIAMS, R. E. D. 1938 Streptococcal infections among children in residential homes. I. Introduction and definitions. The incidence of infection. *J. Hyg. (Lond.)* 56: 43.
- KROG, J. T. 1941 Refractory (Staphylococci?) adenotonsillitis. A bacteriologic study. *Laryngoscope* 51: 131.
- POTTER, L. M., and CARRON, S. J. 1970 Predominating organisms found in cult. res. from tonsil and adenoids. Observations after 100 operations. *J.A.M.A.* 222: 962.
- RATZ, L. A. 1911 The hemolytic Streptococci. Studies on the carrier state in the San Francisco area, with notes on the method of isolation and serological classification of these organisms. *J. Infect. Dis.* 63: 215.
- ÖZALP, Ö., and İNÖNÜ, Ö., 1966 Gram negatif gramakları etken idrar jektörleri. *Türk Otolaryng. Ara.* 1: 12.

Prof. Dr. Ö. Özalp,
Mikrobiyoloji ve Salgıncılık
Biyoloji Fakültesi, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi
İstanbul, Turkey

Received October 12, 1966

causative organisms of some infections. In accordance with the above statement the incidence of *Staphylococcus aureus* was found to be higher than that of beta hemolytic *Streptococcus* in this bacteriologic study, whereas, in an earlier report (Polvogt & Crowe, 1929) based on 100 children with chronic tonsillitis, the same incidences were found to be 91 per cent for beta hemolytic *Streptococcus* and only 8 per cent for *Staphylococcus aureus*. In a 1951 study (Christofferson & Richtner 1951) beta hemolytic streptococci were isolated from 25 per cent of the cases and staphylococci from 20 per cent. The incidences obtained in this study are 30 per cent for the former and 33 per cent for the latter. As can be discerned from the above, before the general use of antibiotics beta hemolytic streptococci were the causative organisms in the majority of chronic tonsillitis cases. The results of the antibiotic sensitivity tests carried out in this study offer confirming evidence to the foregoing. As Tables 3 and 4 clearly show, most of the *Staphylococcus aureus* strains isolated from this series of cases were found to be resistant to the commonly used antibiotics, whereas the majority of the isolated beta hemolytic streptococci was sensitive, though there was a slight decrease in the number of sensitive bacteria as compared to the results of earlier reports. Thus, we are inclined to believe that the random administration of the common antibiotics, without selecting the most sensitive one for each specific case, has led to the increase of the frequency of *Staphylococcus aureus* in chronic tonsillitis cases, as observed in this study.

In this series of 150 patients, we encountered only 2 cases of polymicrobial infection. In both of these, the causative organisms were *Staphylococcus aureus* and beta hemolytic *Streptococcus*. The few cases in which Gram negative bacilli were isolated show that, although infrequently these bacteria may be the etiologic agents of chronic tonsillitis, as well as acute tonsillitis (Özek & Ang 1968).

Of the 150 tonsils examined 96 (64 per cent) contained pathogenic bacteria. 52 per cent of the isolated pathogens was *Staphylococcus aureus* and 46 per cent was beta hemolytic *Streptococcus*. In an earlier study (King 1964) based on 112 patients, the incidence of pathogens was reported to be 79 per cent and the frequencies of staphylococci and streptococci as 53 per cent and 23 per cent of the isolated pathogens, respectively.

The results we obtained from 150 tonsillar swab cultures were in agreement with their respective cut surface tonsillar cultures in 58.6 per cent of the cases. This ratio was stated as 33 per cent (King, 1964) in a series of 24 patients. However, in 29.3 per cent of our cases pathogens were isolated from the cut surface cultures, but no pathogens were found in their respective swab cultures. Whereas, in only 7.3 per cent of the cases the situation was the reverse. The fact that beta hemolytic streptococci may be isolated from cut surface tonsillar cultures even though swab cultures gave a negative result was stressed in previous reports (Rantz, 1941; Holmes & Williams, 1958). In a series of 121 patients, where beta

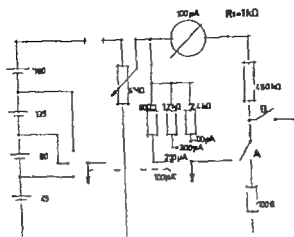


FIG. 1. Electrogoniometer designed in Helsinki University Otolaryngological Hospital.

specified by him. The stimulus range between 5 and 300 μA was divided logarithmically into 37 equi units. Krarup, however, does not refer to the experiments on which this scale and the choice of this unit has been based. His scale roughly gives a power function with an exponent of 0.4 (Fig. 2).

As the experimental basis for the intensity function of electric taste could not be found in the literature, the authors undertook an experiment to measure this function.

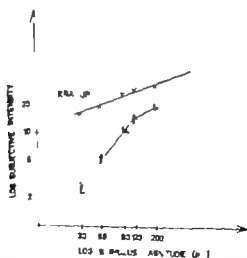


FIG. 2. The results of the present study plotted in log-log-coordinate system with the stimulus intensity in the abscissa and subjective taste magnitude in the ordinate. The black dot of the mean lines for each subject. The open circles of the arithmetic mean of the result of 11 subjects. The results given by Krarup (1958) are also plotted in the coordinate system.

SUBJECTIVE SCALE OF ELECTRIC TASTE

T JAUHIAINEN, Y ALLAS and J AHO
Helsinki, Finland

*From the Otolaryngological Hospital (Head Prof U. Siirala) The University
Helsinki*

By means of magnitude estimation the intensity function of electric taste was measured. Electrically induced taste sensation grows as the 1.2 power of current intensity when d.c. stimuli are used and the kind of electrodes specified. A new electric gust unit is proposed being equivalent in strength to one gust of saline solution.

Since the time of Sulzer (1754) and Volta (1810) electric stimulation of the taste receptors has been used in clinical and experimental studies of taste. Determination of the sensation threshold for electric taste has proved to be a reliable and quick method in assessment of the chorda tympani function.

In addition to threshold determination, measurement of the intensity function of electric taste is of interest. "Intensity function" means the growth of sensation magnitude with an increase in stimulus intensity. During the past few decades intensity functions have been measured for a number of prosthetic psychophysical continua and it has been demonstrated that they obey the power law (Stevens, 1961).

In the gustatory modality intensity functions for the four taste qualities have been measured by Lewis (1948) and Beebe-Center & Waddell (1948) using chemical stimulation. According to their results, the intensity of subjective taste sensation (ψ) grows as a power (n) of the concentration of taste solution (φ) according to the equation

$$\psi = k \varphi^n$$

For the exponent n which determines the slope of the function in a log-coordinate system the following values are given: sucrose 1.3, salt 1.3, and saccharine 0.8 (Stevens, 1961) and salt 1.50 (Ekman, 1961).

On the basis of the results of Lewis (1948) a subjective taste unit "gust" was defined, 1 gust representing the sensation magnitude of a sucrose solution of 1 g sucrose in 100 ml water. This 1% sucrose solution corresponds in sensation to a 0.16% saline solution.

Presenting a method for electric taste testing, Krarup (1958) proposed a subjective scale for electric taste and defined a unit for it, the "egu" (electric gust unit) whereby one egu represented the subjective intensity of a taste sensation obtained by a current of $5 \mu A$ when using the electrodes

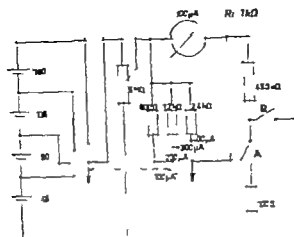


FIG. 1. Electrogustometer designed in Helsinki University Otolaryngological Hospital.

specified by him. The stimulus range between 5 and 300 μA was divided logarithmically into 37 egu units. Krørup, however, does not refer to the experiments on which this scale and the choice of this unit has been based. His scale roughly gives a power function with an exponent of 0.4 (Fig. 2).

As the experimental basis for the intensity function of electric taste could not be found in the literature, the authors undertook an experiment to measure this function.

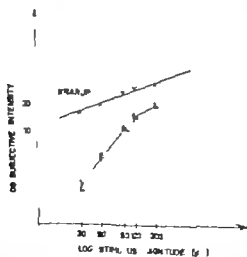


FIG. 2. The results of the present study plotted in log-log-coordinate system with the stimulus intensity in the abscissa and subjective taste magnitude in the ordinate. The black dot gives the mean values for each subject. The open circles give the arithmetic mean of the results of 11 subjects. The results given by Krasup (1958) are also plotted in the coordinate system.

SUBJECTIVE SCALE OF ELECTRIC TASTE

T JAUHAINEN, I ALLAS and J AHO
Helsinki, Finland

*From the Otolaryngological Hospital (Head Prof U Siirala) The University
Helsinki*

By means of magnitude estimation the intensity function of electric taste was measured. Electrically induced taste sensation grows as the 1.2 power of current intensity when d.c. stimuli are used and the kind of electrodes specified. A new electric gust unit is proposed being equivalent in strength to one gust of saline solution.

Since the time of Sulzer (1754) and Volta (1816) electric stimulation of the taste receptors has been used in clinical and experimental studies of taste. Determination of the sensation threshold for electric taste has proved to be a reliable and quick method in assessment of the chorda tympani function.

In addition to threshold determination measurement of the intensity function of electric taste is of interest. Intensity function means the growth of sensation magnitude with an increase in stimulus intensity. During the past few decades intensity functions have been measured for a number of prothetic psychophysical continua and it has been demonstrated that they obey the power law (Stevens, 1961).

In the gustatory modality intensity functions for the four taste qualities have been measured by Lewis (1948) and Beebe-Center & Waddell (1948) using chemical stimulation. According to their results, the intensity of subjective taste sensation (ψ) grows as a power (n) of the concentration of taste solution (φ) according to the equation

$$\psi = k \cdot \varphi^n$$

For the exponent n which determines the slope of the function in a log-log-coordinate system the following values are given: sucrose 1.3, salt 1.3 and saccharine 0.8 (Stevens, 1961) and salt 1.50 (Ekman, 1961).

On the basis of the results of Lewis (1948) a subjective taste unit "gust" was defined: 1 gust representing the sensation magnitude of a sucrose solution of 1 g sucrose in 100 ml water. This 1% sucrose solution corresponds in sensation to a 0.16% saline solution.

Presenting a method for electric taste testing, Krarup (1958) proposed a subjective scale for electric taste and defined a unit for it the "egu" (electric gust unit) whereby one egu represented the subjective intensity of a taste sensation obtained by a current of 5 μ A when using the electrodes

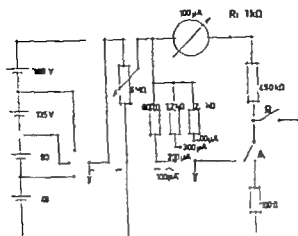


FIG. 1. Electrogust meter designed in El Isaki University Otolaryngological Hospital

specified by him. The stimulus range between 5 and 300 μA was divided logarithmically into 37 equi units. Krarup, however, does not refer to the experiments on which this scale and the choice of this unit has been based. His scale roughly gives a power function with an exponent of 0.4 (Fig. 2)

As the experimental basis for the intensity function of electric taste could not be found in the literature the authors undertook an experiment to measure this function

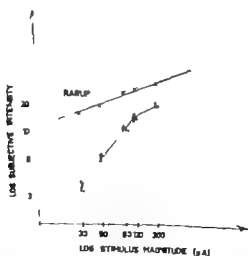


FIG. 2. The results of the present study plotted in log-log-coordinates system with the stimulus intensity in the abscissa and subjective taste magnitude in the ordinate. The black dots give the mean values for each subject. The open circles give the arithmetic mean of the result of all subjects. The results given by Krarup (1956) are also plotted in the coordinate system.

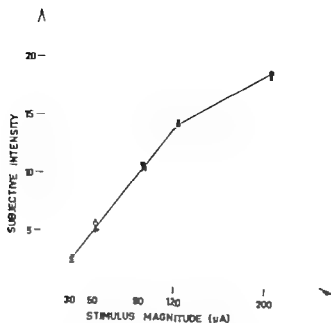


FIG. 3 The results of the present study plotted in a linear coordinate system with the axes of stimulus intensity and subjective taste magnitude.

METHODS

For electric taste stimulation an electrogustometer designed and constructed in the Helsinki University Otolaryngological Hospital was used. A circuit diagram and an illustration of the device is given in Figs. 1 and 4. The microammeter provided direct reading of the d.c. current which went through the subject's tongue. Two metal electrodes of stainless steel were used. They had a tip diameter of 0.5 cm and were separated 1.0 cm from each other. During the experiment the electrode was placed by the subject himself on the tip of the tongue.

The observers, six of the hospital personnel, were asked to assess the sensation magnitude of the randomly presented taste stimuli in respect of a standard stimulus intensity of 90 μ A giving a subjective taste sensation defined as "10". By the method of magnitude estimation (Stevens, 1961) numerical estimates were obtained of five stimulus intensities. The standard was repeated a few times between the test stimuli and was also given as a "blind" stimulus among the other four spaced on both sides of the standard.

In each session the observers gave their estimates of ten presentations of each test stimulus. Thus 50 estimates were obtained in a session. Each observer served six times for the experiment. In addition matching experiments to a chemical standard of 1 gust of saline solution were conducted with the constant method to get a reference value for the electric sensation unit.

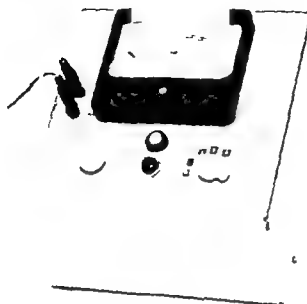


Fig. 4

RESULTS

The results are plotted in a log-log-coordinate system in Fig. 2. The means of the magnitude estimations provide roughly a straight line up to the stimulus intensity of $120 \mu A$. The slope of this function has the value of 1.2. The slope decreases above $120 \mu A$ and obtains the value of 0.5. For comparison Fig. 2 also provides the function given by Harrup with the exponent of 0.4.

If the function obtained in the present study is plotted in a linear coordinate system, as in Fig. 3 nearly a linear function results.

In the cross-quality matching experiments the mean value of electric stimulus intensity which corresponded with 1 gust of saline solution was $10 \mu A$.

DISCUSSION

The results presented above provide evidence for the fact that electric taste grows as the 1.2 power of stimulus intensity (in μA when d.c. stimuli are used). The exponent of the power function agrees well with the exponent obtained by chemical stimuli, such as sucrose and saline.

The change of the slope of the intensity function at $120 \mu A$ may mean either that the maximum of subjective taste sensation is being approached, or that two receptor systems, taste receptors as well as tactile receptors,

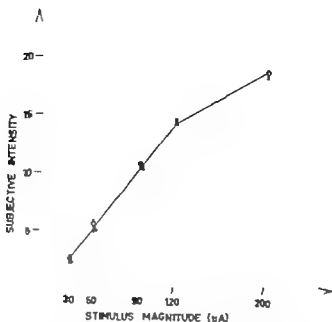


FIG. 3 The results of the present study plotted in a linear coordinate system with the axes of stimulus intensity and subjective taste magnitude

METHODS

For electric taste stimulation an *electrogustometer* designed and constructed in the Helsinki University Otolaryngological Hospital was used. A circuit diagram and an illustration of the device is given in Figs. 1 and 4. The microammeter provided direct reading of the d.c. current which went through the subject's tongue. Two metal electrodes of stainless steel were used. They had a tip diameter of 0.5 cm and were separated 10 cm from each other. During the experiment the electrode was placed by the subject himself on the tip of the tongue.

The observers, six of the hospital personnel, were asked to assess the sensation magnitude of the randomly presented taste stimuli in respect of a standard stimulus intensity of 90 µA giving a subjective taste sensation defined as "10". By the method of magnitude estimation (Stevens, 1961) numerical estimates were obtained of five stimulus intensities. The standard was repeated a few times between the test stimuli and was also given as a blind stimulus among the other four spaced on both sides of the standard.

In each session the observers gave their estimates of ten presentations of each test stimulus. Thus 50 estimates were obtained in a session. Each observer served six times for the experiment. In addition matching experiments to a chemical standard of 1 gust of saline solution were conducted with the constant method to get a reference value for the electric sensation unit.

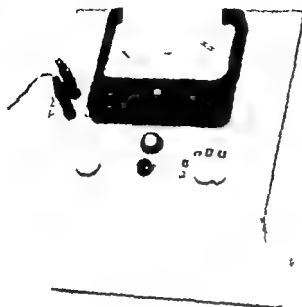


FIG. 4

RESULTS

The results are plotted in a log-log-coordinate system in Fig. 2. The mean of the magnitude estimations provide roughly a straight line up to the stimulus intensity of $120 \mu A$. The slope of this function has the value of 1.3. The slope decreases above $120 \mu A$ and obtains the value of 0.5. For comparison Fig. 2 also provides the function given by Harrup with the exponent of 0.4.

If the function obtained in the present study is plotted in a linear coordinate system, as in Fig. 3, nearly a linear function results.

In the cross-quality matching experiments the mean value of electric stimulus intensity which corresponded with 1 gust of saline solution was $1 \mu A$.

DISCUSSION

The results presented above provide evidence for the fact that electric taste grows as the 1.3 power of stimulus intensity (in μA when d.c. stimuli are used). The exponent of the power function agrees well with the exponent obtained by chemical stimuli, such as sucrose and saline.

The change of the slope of the intensity function at $120 \mu A$ may mean either that the maximum of subjective taste sensation is being approached, or that two receptor systems, taste receptors as well as tactile receptors,

of the tongue are being stimulated. The threshold for tactile sensitivity falls into this stimulus intensity range.

The results provide a basis for a revised electrical gust unit which is equivalent in subjective strength to one gust of saline solution. This electrical gust is obtained by stimulation with 15 μ A.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Beziehung zwischen der Stärke (R) der elektrischen Reizung der Zunge und der Grösse (E) der Geschmacksempfindung untersucht. Für die Intensitätsfunktion $E = k R$ findet sich ein Exponent $n = 1.2$ unter der Voraussetzung, dass Gleichstromreize und die angegebenen Elektroden benutzt werden. Es wird eine neue Masseinheit (egu) für den elektrisch ausgelösten Geschmack vorgeschlagen, die in der subjektiven Stärke einem Gust Kochsalzlösung entspricht.

REFERENCES

- BEERE-CENTER, J. G. and WADDELL, D. 1948. A general psychological scale of taste. *J. Psychol.* 26: 517.
- ERMAN, G. 1961. Methodological note on scales of gustatory intensity. *Scand. J. Psychol.* 2: 185.
- KRARUP, D. 1958. A method for clinical taste examination. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 49: 294.
- LEWIS, D. R. 1948. Psychological scales of taste. *J. Psychol.* 26: 437.
- STEVENS, S. S. 1961. The psychophysics of sensory function. In *Sensory communication* (ed. W. Rosenblith) p. 1. Wiley & Sons, New York.
- SULLER, J. G. 1754. Recherches sur l'origine des sentiments agréables et désagréables. 3. Part. Des plaisirs des sens. In: H. Akad. Wiss., Berlin, *Histoire de l'Académie Royale de Sciences et Belles Lettres. Mémoires*. C. Phil. Spec. Berlin. Hude t. Spener. Libraire de la Cour de l'Académie Royale. Tom. 8. Cited by G. von Békésy in *J. Appl. Physiol.* 19: 1105, 1964.
- VOLTA, A. 1816. *Collezione dell'Opera del capo*. Tome 2, Part. 196. Firenze. Cited by E. von Skramlik. Physiologi des Geschmacksinnes. In *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* (ed. A. Beth et al.) Bd. 11/I. Springer, Berlin.

*The Otolaryngological Hospital
The University Hospital, Helsinki, Finland*

Received December 9, 1966

RABBIT SNOOT GROWTH AFTER RESECTION OF CENTRAL LINEAR SEGMENTS OF NASAL SEPTAL CARTILAGE

D. G. SARNAT and M. R. WEXLER
Los Angeles Calif. U.S.A.

*From the Department of Plastic Surgery and Otolaryngology Division of
Surgery and Research Institute Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles*

Central sections, ranging in width from 3 to 6 mm and in length from 8 to 13 mm were removed from the cartilaginous nasal septum in 21-day old rabbits. Within six weeks postoperatively a lack of forward growth of the upper face and malocclusion of the incisors were noted. The postoperative survival was 18 weeks. Postmortem gross findings revealed that in the experimental animals the snout was shorter and smaller with a relative mandibular prognathism. The nasal and premaxillary bones were shorter and the nasal cavity and piriform aperture were smaller than in the control animals. After the central continuity of the septal cartilage had been interrupted there was a dissipation of the interstitial growth force expressed in part in the overlapping of the margins and in the lessened dorsal and forward growth of the snout. A relationship exists between the site and amount of cartilaginous nasal septum resected and the location and extent of the ensuing growth arrest of the snout.

INTRODUCTION

In one series of young growing rabbits, varying amounts of the septo-nomeral region including septal cartilage vomer and premaxilla were resected (Wexler & Sarnat, 1961). In a second series, relatively large amounts of only septal cartilage were resected (Sarnat & Wexler 1966). In both groups the postoperative findings were striking and comparable. They consisted essentially of a markedly shorter smaller tapered snout with a deflection of the dorsum in an anterior direction. The nasal bones and cavity as well as the piriform aperture, were considerably smaller than normal. The incisors were in malocclusion, malshaped, and over-erupted.

The purpose of this study was to determine in young growing rabbits the effects of central linear discontinuity of the nasal septal cartilage upon growth of the snout. The anatomical structures and their relationships have been reported previously (Figs. 1 and 2) (Sarnat & Wexler 1966).

This investigation was supported in part by research grant HD 00179 from the National Institute of Child Health and Human Development, U.S. Public Health Service, and grant from the Florence B. Gerard Research Fund.

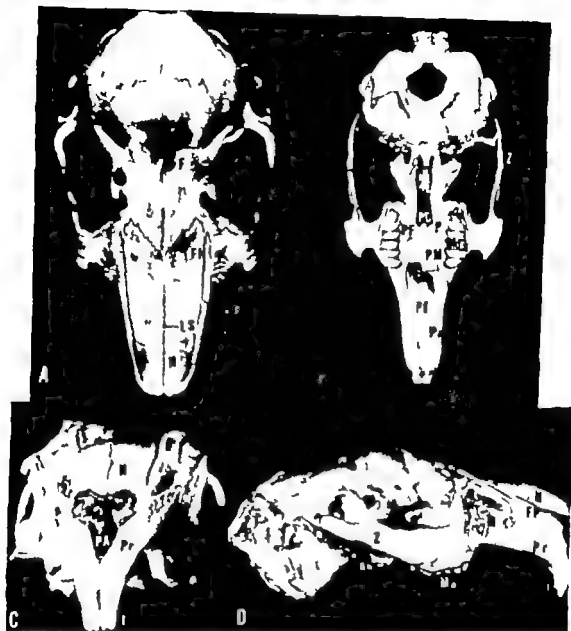


FIG. 1. Photographs of normal adult rabbit cranium. A, dorsal; B, ventral; C, frontal; D, lateral views. F, frontal bone; FN, frontonasal suture; PP, frontal process of premaxilla; I, labial incisor; I1, gonion; I2, isor; IF, incisive foramen; IN, internal suture; M, maxilla; Mo, premolar; ml, molar; N, nasal bone; P, palatine bone; P1, piriform aperture; PC, posterior choana; PF, palatine foramen; PM, palatine process of maxilla; PP, palatine process of premolar; P, premolar; Z, zygomatic arch. (From W. J. M. R. and Sarnat, D. G. 1961. Rabbit in utero growth. Effect of injury to the septomental region. *J. Anat.* 95: 303-312.)

MATERIAL AND METHODS

Eighteen growing New Zealand albino rabbits three weeks of age were used because of the long snout and its rapid rate of growth. Their weights ranged from 230 to 450 g.

The animals were secured on an operating board in the supine position.

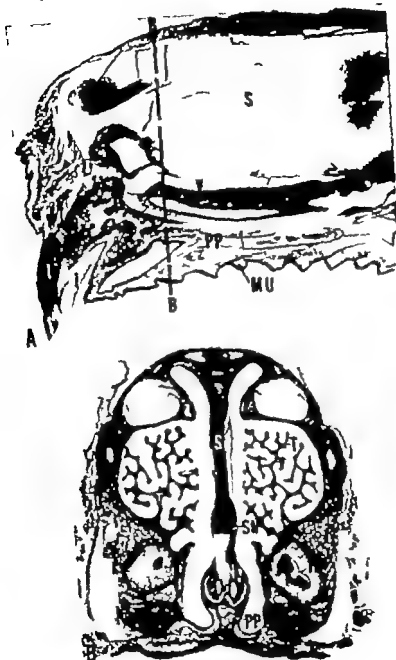


FIG. 2. Photomicrographs of A, sagittal, and B, transverse (taken at preimplantation line BB) sections of snouts of 28-day-old operated-on rabbits. I, labial incisor; L, lingual incisor; IB, basal end of incisor; MU, palatal mucosa; PP, palatine process of premaxilla; S, septum; ST, septotomental fold; T, maxilloturbinate; V, vomer; VV, vomeronasal organ. (Original 6.) (From Wenker M. R. and Sarnat, B. G. 1961 Rabbit snout growth: Effect of injury to the septotomental region. *Arch. Otolaryng.* 74: 305-313.)

The face and snout were cleansed with an antiseptic solution. A 2% solution of procaine hydrochloride was injected into the submucosa in the sulcus between the upper incisors and lip for local anesthesia. Then, an approximately 1.5 to 2 cm transverse incision was made through the mucosa between the upper incisors and the lip. The tissues were elevated from the premaxilla, and entrance was gained into the nasal cavity. In six rabbits, septal cartilage and mucous membrane sections ranging from 3 to 6 mm in width and 9 to 15 mm in length were resected with preservation of the surrounding borders. A similar procedure was performed upon six operated-on control animals except that no septal cartilage was resected. The mucosal wound margins were approximated and sutured with no 5-0 black silk. The animals were then returned to their mothers. Six animals were unoperated-on controls. The rabbits were weaned at approximately six weeks of age and then fed standard rabbit ration *ad libitum*.

The postoperative survival was 16 weeks. A lethal dose of pentobarbital sodium was injected directly into the heart. The weights at death ranged from 2850 to 3600 g. Immediately after death the heads were severed and then fixed in 70% ethyl alcohol. Subsequently, further dissection was done and the skulls were sectioned in the left parasagittal plane. Photographs were taken.

RESULTS

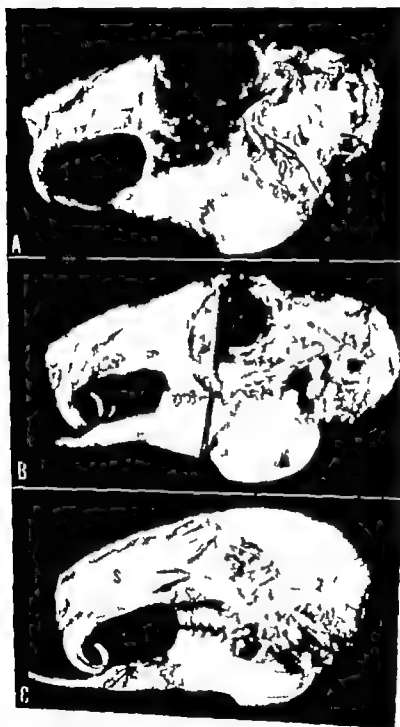
Antemortem observations

A lack of forward growth of the upper face was noted within six weeks in the experimental animals. Although this was associated with overeruption and malocclusion of the incisors in some rabbits, it was not found in others. In one of the operated-on control animals there was overeruption and malocclusion of the incisors, but growth of the snout was not affected.

Postmortem observations

Changes noted in the dissected skulls of the experimental animals were anterior to the orbita, zygomas and molars. Whereas the snout in the unoperated on animal was the prominent part of the anterior face and larger than the anterior mandible this was not true in the experimental rabbit (Figs. 3, 4 and 5). There was a definite deflection of the dorsum

FIG. 3 Postmortem lateral and parasagittal view photographs of skulls of operated on control rabbit nos. 8 (A) and 7 (B and C). The surgical procedure was carried out up to resection of septal cartilage at 21 days of age. The animal was killed at 123 days of age. Note the occlusion of the incisors in A and the malocclusion of the incisors in B and C. In C note the intact nasal cartilagenous septum. The dorsal and ventral borders of the snout are approximately parallel.



of the snout in an anterior direction beginning anterior to the frontonasal suture. This was in contrast to the smoothly curved dorsum of the control animals. In comparison with the operated-on control animals the snout when viewed from the side, was tapered and shorter. The snout from above was shorter. The end of the snout was less high in the dorsoventral direction. From below the palate and the incisive foramen were shorter. From in front, the nasal aperture was smaller.

The nasal bones were shorter, less wide and less high, particularly toward the anterior end than those of the control animals. The nasal bones converged toward the premaxilla with nasal height and volume reduced. The premaxilla and its frontal process were also shorter.

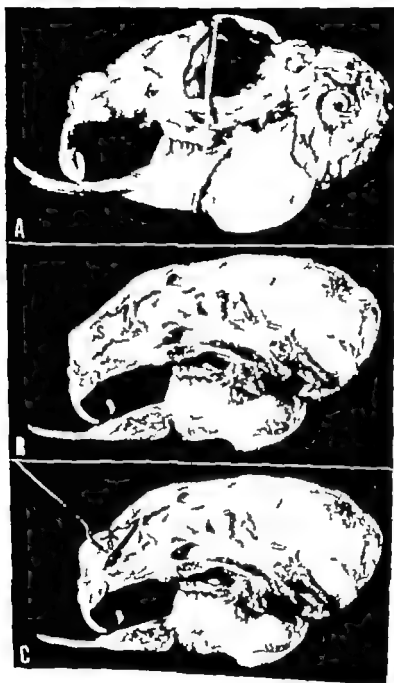
Examination of the parasagittally sectioned crania revealed the extent of the nasal septum and its relation to the snout in the operated-on control animals (Fig. 3) and the relation of the extent of the septal defect to the deformity of the snout in the experimental animals (Figs. 4 and 5). The beginning of the downward deflection in an anterior direction of the nasal bones was correlated with the posterior border of the septal defect. In some animals no apparent or relatively little septal defect was noted on cursory examination. Upon further study however and after the overlapping margins of the septum were retracted the true extent of the septal defect could be evaluated (Fig. 4).

In animal no. 4 the segment of cartilage resected was approximately 4×12 mm. At the time of death the size of the defect was approximately 3×25 mm (Fig. 5C). Note that the defect is parallel to the nasal bone and the hard palate. In animal no. 2 the segment of cartilage resected was approximately 5×9 mm. At the time of death the size of the defect was approximately 3×16 mm (Fig. 4C). Note that the defect is in an oblique direction to the nasal bone and hard palate and extends downward anteriorly. Also note that where the defect is horizontal (Fig. 5C) nasal height is more affected and where the defect is in the oblique direction nasal length is more affected (Fig. 4C).

DISCUSSION

In a previous experiment extensive amounts of nasal septal cartilage were resected in young growing rabbits (Sarnat & Wexler 1966). A severe

FIG. 4. Postmortem lateral (A) and parasagittal (B and C) view photograph of skull of rabbit no. 2 which had an approximately 5×9 mm segment of septal cartilage resected at 21 days of age and was killed at 133 days of age. In A note the rather narrow snout, the declination of the dorsum in an anterior direction so that it converges toward the palate as compared with operated control animals in Fig. 3. Also note the marked overgrowth and malocclusion of the incisors. In B note significant septal defect is noted but in C the cartilage overlapped and retracted demonstrating the septal defect approximately 3×16 mm in oblique view. S, cartilage; nasal septum. See Fig. 5.



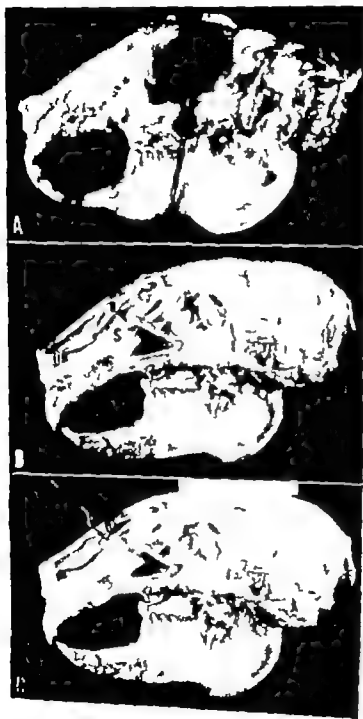
growth arrest of the snout resulted with a secondary relative mandibular prognathism and a marked malocclusion of the incisors (Fig 6). A relationship was noted between the extent of the septal defect and the extent of the deformity of the snout. This raised the question of the role of the growing and expanding nasal septal cartilage upon growth of the snout.

With this in mind the present experiment was designed to produce considerably less trauma to the septal cartilage but still interrupt its central continuity. In animals nos 2 and 4 although windows were produced in the cartilaginous nasal septum, at postmortem they could be noted better by retraction of the overlapping cartilage. After the window was made, apparently the cartilage continued to grow but its expansive interstitial force was dissipated in this region. This is particularly well demonstrated in the following two animals. In no 4 the fissure is parallel to the dorsum and nasal height is more affected than nasal length. In no 2 however the fissure is in an oblique direction and nasal length is more affected than nasal height.

The incisors are teeth of continuous growth and eruption and take on the general form of a logarithmic spiral with a lateral shear. The double set of upper incisors distinguishes the rabbit as a lagomorph from rodents which have only one set of upper incisors. When growth of the snout falls enough behind growth of the mandible the upper and lower incisors no longer remain in occlusion and overerupt in bizarre forms (Figs. 4 and 6). In other experimental animals where snout length was not as severely affected occlusion was relatively normal (Fig 5). Consequently it was concluded that the malocclusion was related to failure in anterior growth of the snout and not to trauma in the region of the basal end of the incisors at the time of the original surgery. In one operated-on control animal with no arrest of growth of the snout a severe malocclusion of the incisors occurred (Fig 3 B and C). No explanation is given for this.

Increase of the cartilaginous nasal septum in height, length and thickness is by both interstitial and perichondrial growth. The latter includes the circumferential and lateral borders. When extensive amounts, including circumferential borders of septal cartilage were removed, both interstitial

FIG. 5. Postmortem lateral (A) and parasagittal (B and C) cephalograph of skull of rabbit no. 4 which had an approximately 4-12 mm segment of septal cartilage resected at 21 days of age and was killed at 133 days of age. In A, of the somewhat shorter, narrower snout, the declination in the lateral direction of the dorsum so that it converges toward the palate as compared with operated-on control animals in Fig. 3. Also note that the incisors are in occlusion. In B a defect of the cartilaginous septum is noted and a overhang of cartilage is seen. In C the overhang (o) is retracted, posing line representing approximately 3-25 mm septal defect parallel to the dorsum. Note in Fig. 4 C (rabbit no. 2) with the septal defect in the oblique direction, at growth in length and incisal malocclusion remain severely affected than in this rabbit with a horizontal septal defect. S, cartilage on nasal septum.



and circumferential perichondrial growth were affected (Wexler & Sarnat, 1961) In a few animals which expired at the time of or shortly after surgery postmortem examination revealed that approximately 50 to 75% of the cartilaginous portion of the septum was removed Consequently it was surprising to find that in the animals with 118 days postoperative survival the surgical defect represented only approximately 30% to 40% of the septum This can be explained, probably on the basis that the rest of the nasal septum continued to grow generally and the defect also may have become actually smaller as a result of local growth

When a linear central window was created primarily interstitial growth of cartilage was affected Although the height of the cartilaginous defect remained approximately the same as at the time of the septal resection 112 days previously there was an overlap of the superior and inferior borders (Figs 4 and 5) Dorsal height of the snout was affected In contrast, the longitudinal defect of the cartilaginous nasal septum was approximately twice that of the originally created defect In accord with this, growth in length of the snout was not greatly affected It would be of interest to know the relative contributions of interstitial and perichondrial growth to increase in size of the cartilaginous nasal septum What is the growth pattern? Studies with irradiated thymidine could be of value

ZUSAMMENFASSUNG

Die zentralen Durchschneldungen — 3 bis 6 mm weit und 9 bis 15 mm lang — wurden der knorpeligen Scheidewand der Nase in 21 Tagen alten Kaninchen entnommen Sechs Wochen nach der Operation wurde eine mangelhafte Entwicklung am oberen Gesicht sichtbar und Missokklusion der Schneidezähne beobachtet Die Kaninchen überlebten 16 Wochen nach der Operation Nach dem Tode hat man gefunden dass in den experimentellen Tierchen die Schnauze kürzer und kleiner war und dass die Kinnbacken eine vorspringende Kieferbildung hatten Die Knochen der Nase und des Oberkiefers waren kürzer und die Nasenhöhle wie auch die piriforme Apertur waren kleiner als in normalen Tierchen Nachdem die zentrale Kontinuität der Lamina dorsi nasi cartilaginosa septodorsalis unterbrochen wurde wurde auch die Auflösung der zwischen räumigen Entwicklungskraft sichtbar im Zusammenhang mit der Ausdehnung der Ränder und verringerter dorsaler und vorderer Entwicklung der Schnauze

FIG. 6. Anterior lateral front and dorsal (retouched) view photograph of rabbit which had a minor amount of the nasal septum removed (no. 4) and a third rabbit which had a major amount of the nasal septum removed (no. 18) at 21 days of age. Note the marked contrast of the appearance. Animal no. 4 has a relatively normal longitudinal face where animal no. 18 has a short stubb rounded face with an indentation below the snout (lateral view) and a truncated lower lip. (From Sarnat, B. G. and W. L. M. R. 1966. Growth of the face and jaw after resection of the septal cartilage in the rabbit. *Am. J. Anat.* 118: 753-767.)



Except for the paper by Curry (1937) who studied only one subject, no systematic analysis has hitherto been reported dealing with the possible relation between the dimensions of the ventricle and the pitch. In the subject studied by Curry the height of the laryngeal ventricle was at its minimum at lowest and highest pitches.

In planimetric studies of lateral roentgenograms of the ventricle during respiration Flach (1964) found that the average size of the ventricle was larger in singers with good voices than in subjects with voices of poor quality indicating that the ventricle might have an acoustic influence upon the human voice.

Since the vocal fold forms the floor of the laryngeal ventricle, there is close correlation between the variation in length of the fold and of the ventricle. Several workers in this field have studied the relation between the frequency of tone and the length of the vocal folds and have shown that the increase in frequency is accompanied by a systematic lengthening of the vocal folds (Kirikae, 1943; Sonninen 1954 and 1959; Hollien 1960 and others). This correlation should of course, also apply to the laryngeal ventricle but a perusal of the literature failed to reveal any systematic investigation to check this assumption. It would also be of interest to elucidate the effect of the upward tilting of the folds described by Hollien & Curtis (1962).

As to the level of the laryngeal ventricle during phonation the larynx is occasionally found to move cranially with increasing pitch (Parmenter Trevino & Bevana, 1933; Faaborg Andersen & Sonninen, 1959; Hollien & Curtis, 1962 and Keenan & Barrett 1962) but in the well trained singer it seems not to move appreciably (Frommhold & Hoppe, 1965). On the other hand cinefluorographic observations have been reported indicating interindividual variations in the movement pattern of the larynx during phonation (Shelton Bosma & Sheets 1960).

Since no anthropometric data are available on the laryngeal ventricle it was thought legitimate to study the absolute dimensions with special reference to the changes which might occur during change in pitch and the present investigation is concerned with the dimensions found in the lateral roentgenogram.

MATERIAL AND METHOD

The material consisted of 41 apparently healthy male medical students, aged 20-22. None of them were amateur or professional singers.

(a) X ray technique

A Siemens Heliophos-Tutomat was used for taking the roentgenograms.¹ The distance between the X ray anode and the median plane of the head

We thank Dr. Jan Gärtnert for generous help with the collection of the material in taking the roentgenograms.

O ME TUS

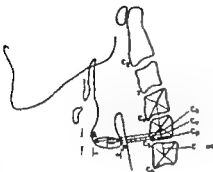
CERVICAL
COLUMN

FIG. 1.



FIG. 2.

FIG. 1 Schematic drawing from the lateral roentgenogram of the neck and the laryngeal ventricle. A—the most anterior point of the ventricle; P—the most posterior point of the ventricle; l—the length of the ventricle; h—the height of the ventricle; C line—the Cervical line connecting the central points of the cervical vertebral bodies. C_v —the projection point of the point A on the C line; C_p —the projection point of the point P on the C line; C_{vv} —the projection point of the ventral point of the ventricle on the C line.

FIG. 2. The shift of the laryngeal ventricle during increase in frequency of tone

was 155 cm, and that between the median plane and the film plane was 9 cm. These distances, which gave an enlargement of approximately 6% of the image were kept constant. The exposure time was 0.1 sec and the voltage 90 kV. This apparatus was fitted with a "head positioner." By means of a "pointer" the head was placed in the Frankfort plane and well fixed so that it could not be moved in any direction. In this way it was always possible to place the head of a given subject in the same position from one occasion to another. This method proved just as good as the use of the best prevalent cephalometers available (for details see Hjortajö *et al.* 1954).

Lateral roentgenograms were taken of the region of the neck during quiet respiration at the end of the expiratory phase, and during phonation of the vowel "æ" at three different pitches. The subjects were given the different frequencies from a tone generator and were asked to phonate at medium intensity corresponding to the intensity level of normal conversation. The subjects were divided into two groups, group A (28 subjects) phonating with the frequency of 100 and 300 cps, and group B (13 subjects) with the frequency of 125, 225 and 325 cps.

(b) Measurements

The contours of the laryngeal ventricle and the cervical vertebral bodies in the lateral roentgenograms were traced on paper in which a line called

the cervical line (the C-line) was drawn, connecting the central points of the vertebral bodies. The C-line served as reference for measuring the movement of the laryngeal ventricle. The reference lines are given in Fig. 1.

On each drawing the following data were recorded:

- 1 Anterior-posterior length (l) and height (h) of the laryngeal ventricle.
- 2 Perpendicular distances from the most anterior and most posterior points of the laryngeal ventricle to the C-line (A-Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca-Cp).
- 3 The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C-line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded.

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 mm. At the frequency of 100 cps there was no significant change in the length of the ventricle. At the frequency of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm. In two cases, however, the length remained unchanged compared with the length at respiration. The mean height of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration. At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm.

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 13 mm. At the frequency of 125 cps the mean length increased to 17 mm. In one case, however, the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged. At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm, and for all the subjects there was a more or less pronounced lengthening varying

TABLE 1. Mean length (l) and mean height (h) of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches (cf. Figs. 3 and 4).

Experimental Group	Respiration	100 cps	125 cps	225 cps	300 cps	325 cps
Mean length, mm						
A	14.9	15.3	—	—	20.6	—
B	13.0	—	16.6	20.9	—	20.4
Mean height, mm						
A	2.3	3.3	—	—	3.6	—
B	4	—	4.4	5.1	—	3.8

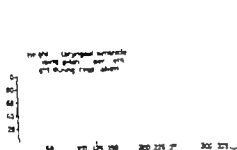


Fig. 3.

Fig. 3 The relation between the height of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O—group A; ●—group B.

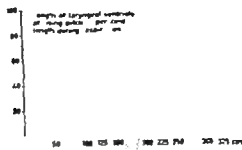


Fig. 4.

Fig. 4. The relation between the length of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O—group A; ●—group B.

between 3 and 10 mm. At 325 cps no further increase was observed in the mean length of the ventricle (Table 1 and Fig. 4).

The mean height of the laryngeal ventricle was 3 mm during respiration. At the frequency of 125 cps it increased to 4 mm and at 225 cps there was a further increase to 5 mm. At 325 cps, on the other hand the height decreased, the mean value being 4 mm (Table 1 and Fig. 3).

The location of the laryngeal ventricle during respiration in group A and group B was generally on a horizontal level with the 5th cervical vertebra. In most of the subjects the position of the ventricle during respiration was the same as during phonation at frequencies of 100 and 125 cps. When changing from respiration to phonation at 225 cps (group B) the ventricle moved upwards in 6 cases, whereas in 4 cases it remained unchanged and in 3 cases it even moved downwards. When changing from respiration to phonation at the frequency of 300 cps the position of the

TABLE 2 Vertical shift of the laryngeal ventricle (Co) during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig. 1)

p.a.	Upward movement	Downward movement	Unchanged position
100	2	16	10
125	3	7	3
225	6	3	4
300	8	2	18
325	8	—	5

the cervical line (the C-line) was drawn connecting the central points of the vertebral bodies. The C-line served as reference for measuring the movement of the laryngeal ventricle. The reference lines are given in Fig. 1.

On each drawing the following data were recorded:

1. Anterior-posterior length (l) and height (h) of the laryngeal ventricle.
2. Perpendicular distances from the most anterior and most posterior points of the laryngeal ventricle to the C-line (A-Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca-Cp).
3. The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C-line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded.

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 mm. At the frequency of 100 cps there was no significant change in the length of the ventricle. At the frequency of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm. In two cases, however, the length remained unchanged compared with the length at respiration. The mean height of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration. At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm.

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 13 mm. At the frequency of 125 cps the mean length increased to 17 mm. In one case, however, the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged. At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm and for all the subjects there was a more or less pronounced lengthening varying

TABLE 1. Mean length (l) and mean height (h) of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches (cf Figs. 3 and 4).

Experimental Group	Respiration	100 cps	125 cps	225 cps	300 cps	325 cps
Mean length, mm						
A	14.9	15.3	—	—	20.6	—
B	13.0	—	16.8	20.9	—	20.4
Mean height, mm						
A	2.3	3.3	—	—	3.6	—
B	2.6	—	4.4	5.1	—	3.8

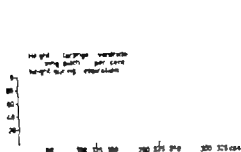


FIG. 3.

FIG. 3 The relation between the height of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1): O—group A; ●—group B.

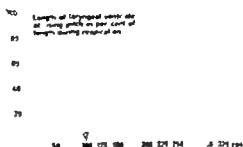


FIG. 4.

FIG. 4 The relation between the length of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1): O—group A; ●—group B.

between 3 and 10 mm. At 325 cps no further increase was observed in the mean length of the ventricle (Table 1 and Fig. 4).

The mean height of the laryngeal ventricle was 3 mm during respiration. At the frequency of 125 cps it increased to 4 mm and at 225 cps there was a further increase to 5 mm. At 325 cps, on the other hand, the height decreased, the mean value being 4 mm (Table 1 and Fig. 3).

The location of the laryngeal ventricle during respiration in group A and group B was generally on a horizontal level with the 5th cervical vertebra. In most of the subjects the position of the ventricle during respiration was the same as during phonation at frequencies of 100 and 125 cps. When changing from respiration to phonation at 225 cps (group B) the ventricle moved upwards in 6 cases, whereas in 4 cases it remained unchanged and in 3 cases it even moved downwards. When changing from respiration to phonation at the frequency of 300 cps the position of the

Table 2. Vertical shift of the laryngeal ventricle (Co) during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig. 1)

c.p.	Upward movement	Downward movement	Unchanged position
100	2	16	10
125	3	7	3
225	6	3	4
300	8	2	18
325	8	—	5

the cervical line (the C-line) was drawn connecting the central points of the vertebral bodies. The C-line served as reference for measuring the movement of the laryngeal ventricle. The reference lines are given in Fig. 1.

On each drawing the following data were recorded:

1. Anterior-posterior length (l) and height (h) of the laryngeal ventricle.
2. Perpendicular distances from the most anterior and most posterior points of the laryngeal ventricle to the C-line (A-Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca-Cp).
3. The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C-line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded.

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 mm. At the frequency of 100 cps there was no significant change in the length of the ventricle. At the frequency of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm. In two cases, however, the length remained unchanged compared with the length at respiration. The mean height of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration. At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm.

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 13 mm. At the frequency of 125 cps the mean length increased to 17 mm. In one case, however, the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged. At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm, and for all the subjects there was a more or less pronounced lengthening varying

TABLE 1. Mean length (l) and mean height (h) of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches (cf Figs. 3 and 4).

Experimental Group	Respiration	100 cps	125 cps	225 cps	300 cps	325 cps
Mean length, mm						
A	11.0	15.3	—	—	20.6	—
B	13.0	—	16.6	20.9	—	20.1
Mean height, mm						
A	2.3	3.3	—	—	3.0	—
B	2.0	—	4.4	5.1	—	3.8

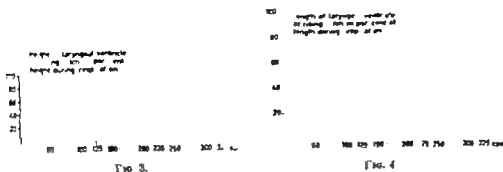


FIG. 3 The relation between the height of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O—group A ●—group B.

FIG. 4 The relation between the length of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O—group A ●—group B.

between 3 and 10 mm. At 325 cps no further increase was observed in the mean length of the ventricle (Table 1 and Fig. 4).

The mean height of the laryngeal ventricle was 3 mm during respiration. At the frequency of 125 cps it increased to 4 mm and at 225 cps there was a further increase to 5 mm. At 325 cps, on the other hand, the height decreased, the mean value being 4 mm (Table 1 and Fig. 3).

The location of the laryngeal ventricle during respiration in group A and group B was generally on a horizontal level with the 11th cervical vertebra. In most of the subjects the position of the ventricle during respiration was the same as during phonation at frequencies of 100 and 125 cps. When changing from respiration to phonation at 225 cps (group B) the ventricle moved upwards in 6 cases, whereas in 4 cases it remained unchanged and in 3 cases it even moved downwards. When changing from respiration to phonation at the frequency of 300 cps the position of the

TABLE 2. Vertical shift of the laryngeal ventricle (Co) during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig. 1)

p.s.	Upward movement	Downward movement	Unchanged position
100	2	10	10
125	3	—	3
225	6	3	4
300	8	2	18
325	8	—	8

the cervical line (the C-line) was drawn connecting the central points of the vertebral bodies. The C-line served as reference for measuring the movement of the laryngeal ventricle. The reference lines are given in Fig. 1.

On each drawing the following data were recorded:

1. Anterior-posterior length (l) and height (h) of the laryngeal ventricle.
2. Perpendicular distances from the most anterior and most posterior points of the laryngeal ventricle to the C-line (A-Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca-Cp).
3. The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C-line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded.

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 mm. At the frequency of 100 cps there was no significant change in the length of the ventricle. At the frequency of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm. In two cases, however, the length remained unchanged compared with the length at respiration. The mean height of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration. At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm.

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 13 mm. At the frequency of 125 cps the mean length increased to 14 mm. In one case, however, the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged. At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm and for all the subjects there was a more or less pronounced lengthening varying

TABLE 1. Mean length (l) and mean height (h) of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches (cf Figs. 3 and 4).

Experimental Group	Respiration	100 cps	125 cp	225 cps	300 cps	225 cps
Mean length, mm						
A	14.9	15.3	—	—	20.8	—
B	13.0	—	10.6	20.9	—	20.1
Mean height, mm						
A	2.3	3.3	—	—	3.6	—
B	2.6	—	4.1	5.1	—	3.8

the present material, 325 cps, the level rose 6.2 and 6.6 mm, respectively from the location at respiration (Table 3)

The lengthening of the laryngeal ventricle with increasing frequency was reflected in a ventral shift of the anterior point while the distance from the posterior point to the C-line remained almost unchanged (Fig. 2 and Table 4)

DISCUSSION

The present investigation confirmed the observation by Shelton, Bosma & Sheets (1960) that the variation in the position of the larynx during phonation varies from one individual to another. The increase in length of the vocal folds with increasing frequency of tone as described by Sonninen (1950) Hollien (1960) Hollien & Curtis (1962) and others was found to hold also for the laryngeal ventricle.

In the present study the mean length of the laryngeal ventricle during respiration was 14 mm, whereas the length of the relaxed membranous portion of the glottis is reported to be 15.5 mm (Schaeffer 1933). This difference may be explained by the fact that when the vocal fold is in the abducted position the posterior part of the fold is at the same time elevated (Sonesson, 1959; von Leden & Moore 1961) and thus masks the most posterior part of the ventricle being not visualized in the roentgenogram. Therefore in respiration the laryngeal ventricle might be shorter than the vocal fold. During phonation, however, the vocal fold is adducted and at the same time depressed, and the most posterior part of the laryngeal ventricle is opened. This may explain the relatively great increase in length of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation at 125 cps compared with the further increase in length with increasing pitch.

In our material the length of the laryngeal ventricle was increased maximally 60% and Sonninen (1938) found a maximal increase of 25% in the length of the vocal folds. This difference may be explained by the suggestion that during respiration the laryngeal ventricle is shorter than the vocal folds, whereas during phonation both have the same length. This means that the laryngeal ventricle will increase its length relatively more than the vocal fold.

As a rule, the ventricle shifted cranially with increasing frequency. This confirms the findings by Faaborg Andersen & Sonninen (1959) Hollien & Curtis (1962) and others. Like Sonninen (1956) we found that the cervical spine straightens out so that its cranial part sometimes bends forward at higher tone frequencies. It appears reasonable to assume that the suprahyoid and infrahyoid muscles partake in this movement and on contraction contribute to the elevation of the larynx, as suggested by Sonninen (1956).

During the lengthening of the laryngeal ventricle the posterior point

TABLE 3 *Mean vertical shift (in mm) of the most anterior point (Ca) and the most posterior point (Cp) of the laryngeal ventricle during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig 1)*

c.p.s.	Anterior point (Ca)		Posterior point (Cp)	
	Upward movement (mm)	Downward movement (mm)	Upward movement (mm)	Downward movement (mm)
100	—	5.6	—	5.8
125	—	3.7	—	4.9
225	2.2	—	2.5	—
300	5.9	—	6.0	—
325	6.2	—	6.6	—

laryngeal ventricle remained unchanged in 18 subjects, but moved cranially in 8 subjects. Only in 2 cases did it move downwards and then only slightly (Table 2). At the tone frequency of 325 cps the level of the ventricle rose in 8 subjects (group B) and remained unchanged in 5 compared with the level during respiration.

In most of the cases the cervical lordosis was found to be more or less straightened at higher frequencies of tone.

The following observations were made on the projections of the most anterior and the most posterior points of the laryngeal ventricle on the C-line (Ca and Cp). At low frequencies both the anterior and the posterior points shifted in caudal direction and the lower the frequency the greater the shift (at 125 cps 3.7 and 4.9 at 100 cps 5.6 and 5.8 respectively). Increasing frequency was accompanied by an elevation of the anterior as well as of the posterior point so that at the highest frequency studied in

TABLE 4 *Mean horizontal shift (in mm) of the most anterior point (A) and the most posterior point (P) of the laryngeal ventricle during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig 1)*

c.p.s.	Anterior point (A)		Posterior point (P)	
	Ventral movement (mm)	Dorsal movement (mm)	Ventral movement (mm)	Dorsal movement (mm)
100	—	0.8	—	1.1
125	1.7	—	—	1
225	5.7	—	—	1.7
300	5.2	—	—	1.1
325	7.0	—	—	0.3

the present material, 325 cps, the level rose 0.2 and 0.6 mm, respectively from the location at respiration (Table 3)

The lengthening of the laryngeal ventricle with increasing frequency was reflected in a ventral shift of the anterior point while the distance from the posterior point to the C-line remained almost unchanged (Fig 2 and Table 4)

DISCUSSION

The present investigation confirmed the observation by Shelton, Bosma & Sheets (1900) that the variation in the position of the larynx during phonation varies from one individual to another. The increase in length of the vocal folds with increasing frequency of tone as described by Sonninen (1936) Hollien (1960) Hollien & Curtis (1962) and others was found to hold also for the laryngeal ventricle.

In the present study the mean length of the laryngeal ventricle during respiration was 14 mm, whereas the length of the relaxed membranous portion of the glottis is reported to be 15.5 mm (Schaeffer 1953). This difference may be explained by the fact that when the vocal fold is in the abducted position the posterior part of the fold is at the same time elevated (Sonninen, 1939 von Leden & Moore, 1961) and thus masks the most posterior part of the ventricle, being not visualized in the roentgenogram. Therefore in respiration the laryngeal ventricle might be shorter than the vocal fold. During phonation, however, the vocal fold is adducted and at the same time depressed and the most posterior part of the laryngeal ventricle is opened. This may explain the relatively great increase in length of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation at 125 cps compared with the further increase in length with increasing pitch.

In our material the length of the laryngeal ventricle was increased maximally 60% and Sonninen (1936) found a maximal increase of 25% in the length of the vocal folds. This difference may be explained by the suggestion that during respiration the laryngeal ventricle is shorter than the vocal folds, whereas during phonation both have the same length. This means that the laryngeal ventricle will increase its length relatively more than the vocal fold.

As a rule the ventricle shifted cranially with increasing frequency. This confirms the findings by Faaborg Andersen & Sonninen (1939) Hollien & Curtis (1962) and others. Like Sonninen (1936) we found that the cervical spine straightens out so that its cranial part sometimes bends forward at higher tone frequencies. It appears reasonable to assume that the suprahyoid and infrahyoid muscles partake in this movement and on contraction contribute to the elevation of the larynx, as suggested by Sonninen (1936).

During the lengthening of the laryngeal ventricle the posterior point

remained largely the same distance from the cervical line while its anterior point moved in ventral direction. If any downward rotation had occurred around the transverse axis of the cricothyroid joint with lowering of the anterior border of the thyroid cartilage as described by Jeschek (1953) and Berendes (1958) the anterior point of the ventricle would have assumed a more caudal position than its posterior point and the ventricle would have declined to an oblique position. But no such tilting was observed: the ventricle remained largely in the horizontal plane even at high frequencies and our findings support the opinion presented by Mayet & Mündnich (1958), Zenker & Zenker (1960), Arnold (1961) and others, that the rotation in the cricothyroid joint during lengthening of the vocal folds is an upward movement of the cricoid arch with a backward tilting of the cricoid lamina and the two arytenoid cartilages. The thyroid cartilage however seemed to remain in the horizontal position (Fig. 2).

The increase in height of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation can be explained by the oblique axis of rotation in the cricoarytenoid joint described by Sonesson (1959), Frable (1961) and von Leden & Moore (1961). When the vocal fold is adducted the arytenoid cartilage rotates about the oblique axis, moving the vocal process not only medially but also downwards. This implies that vocal folds move away from the ventricular fold increasing the height of the laryngeal ventricle. The muscle fibres in the ventricular fold might also elevate this fold, contributing to the increase in the height of the ventricle.

At the frequencies above 220 cps, however, there was a reduction in the height of the laryngeal ventricle and this finding supports the observation by Hollien & Curtis (1962) that the vocal folds are tilting upwards with increasing frequency of tone.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gestalt und Lageveränderungen des Ventrículus laryngis während der Stimmgebung wurden an Hand seitlicher Röntgenaufnahmen bei 41 jungen Männern mit normaler jedoch ungeschulter Stimme studiert.

In Ruhestellung der Stimmlippen und bei ruhiger Atmung betrug die Länge des Ventrículus laryngis im Durchschnitt 14 mm während bei der Tonfrequenz von 320 Hz eine Verlängerung von durchschnittlich 7 mm auftrat. Die Breite des Ventrículus laryngis stieg von einem Ruhewert von 3 mm auf 5 mm bei 220 Hz an. Eine weitere Erhöhung der Tonfrequenz führte zu einer Verschmälerung des Ventrículus laryngis.

Während ruhiger Atmung lag der Ventrículus laryngis gewöhnlich in einer Höhe übereinstimmend mit der unteren Kante des 5 Halswirbels. Während der Stimmgebung in höheren Tonlagen erhöhte sich der Ventrículus laryngis gewöhnlich während er bei tieferen Tonlagen abwärts sank.

Die Verlängerung des Ventrículus laryngis kam hauptsächlich durch eine Vorwärtsbewegung seiner vorderen Kante zu Stande, wohingegen der Abstand zwischen der hinteren Kante und der Halswirbelsäule unverändert blieb. Es

konnte festgestellt werden, dass sich bei Stimmgebung in steigenden Tonfrequenzen der Bogen des Ringknorpels um die horizontale Achse durch die beiden Cricothyreoidgelenke aufwärts dreht. Der Schildknorpel bewegt sich hierbei vorwärts gleichzeitig mit einer Erhöhung des ganzen Ventriculus laryngis.

REFERENCES

- ARNOLD, G. 1961 Physiology and pathology of the cricothyroid muscle. *Laryngoscope* 71: 637.
- BENNETT, J. 1854 Neuere Ergebnisse über den Kehlkopf des Menschen. *Arch. Otorhinolaryng.* 163: 1.
- DEY, B. 1934 On the role of the laryngeal ventricle in the production of voice. *Folia Phoniat. (Basel)* 7: 87.
- CLARKE, R. 1937 The mechanism of pitch change in the voice. *J. Physiol. L.* 91: 234.
- FLABORG-ANDERSEN, K., and SOVIER, A. 1949 The function of the vocal laryngeal muscles in different pitch. *Acta Otolaryng. (Stockh.)* 51: 89.
- FLETCHER, G. 1960 Acoustic theory of speech production (a first volume).
- FLICK, M. 1964 Über die unterschiedliche Grösse der Morgagnischen Ventrikel bei Stimmgebung. *Folia Phoniat. (Basel)* 16: 67.
- FRANK, A. 1961 Computation of motion of the cricoarytenoid fold. *Arch. Otolaryng. (Chic.)* 73: 551.
- FRANKFELD, W., and HOFFMANN, G. 1963 Tomographische Studien zur Funktion des menschlichen Kehlkopfes. *Folia Phoniat. (Basel)* 17: 83.
- FRONTZ, C.-H., FRANKFELD, W., and SOVIER, A. 1954 A tomographic study of the rotation in humans of the temporomandibular joint and ring lowering and forward movement of the mandible. *Otolaryng. (Chic.)* 65: 81.
- HOLLAND, H. 1960 Vocal pitch variation related to changes in vocal tract length. *J. Speech Hearing Res.* 3: 140.
- HOLLAND, H., and CURTIS, J. F. 1962 Elevation and tilting of vocal fold in relation to vocal pitch. *Folia Phoniat. (Basel)* 15: 23.
- HOLLAND, H. 1951 Etude tomographique des modalités de l'accroissement des cordes vocales et du rôle des cartilages de Morgagni dans la différenciation des voyelles nasales. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 223: 348.
- JENSEN, J. 1933 Theorie und Klinik der Stimmheiserkeit. *Arch. Otorhinolaryng.* 162: 269.
- KATZ, J. E., and BARNETT, G. C. 1962 Intralaryngeal relationships during pitch and nasal changes. *J. Speech Hearing Res.* 5: 173.
- KERN, L. 1943 Über den Bewegungsvorgang des Schmalzlippen und die Öffnungs- und Verschlusszeit der Stimmritze während der Phonation. *K. Otolaryng. (Tübingen)* 19: 226.
- ORLANDO, H., and MOORE, P. 1961 The mechanics of the cricoarytenoid joint. *Arch. Otolaryng. (Chic.)* 73: 641.
- LECHNER, R. 1933 Physiologie der Stimme. *Folia Phoniat. (Basel)* 6: 48.
- MATTHEI, A., and MICHIELS, K. 1936 Beitrag zur Anatomie und zur Funktion des Cricothyreoid- und des Cricothyreoidgelenkes. *Acta Anat. (Basel)* 22: 273.
- PARMEYER, C. E., TRIVINO, S. V., and DEY, B. C. A. 1933 The influence of change in pitch on the articulation of vowel. *J. Ling. Soc. Am.* 9: 72.
- SCHAFER, J. P. 1953 In Morris' *Human Anatomy* 11th edition. The Blakiston Co., Philadelphia.
- SULLIVAN, R. L., BOWEN, J. F., and SHREVE, B. V. 1960 Tongue, hyoid and larynx displacement in swallow and phonation. *J. Appl. Physiol.* 15: 263.
- SWINELL, K. 1961 On the motions of the vocal cords in phonation studied by means of the high speed radiograph motion. *J. Hals, Nas. Ohrenh. Hk.* 70: 81.

remained largely the same distance from the cervical line while its anterior point moved in ventral direction. If any downward rotation had occurred around the transverse axis of the cricothyroid joint with lowering of the anterior border of the thyroid cartilage as described by Jeschek (1953) and Berendes (1956) the anterior point of the ventricle would have assumed a more caudal position than its posterior point and the ventricle would have declined to an oblique position. But no such tilting was observed: the ventricle remained largely in the horizontal plane even at high frequencies and our findings support the opinion presented by Mayet & Mündlich (1958), Zenker & Zenker (1960), Arnold (1961) and others, that the rotation in the cricothyroid joint during lengthening of the vocal folds is an upward movement of the cricoid arch with a backward tilting of the cricoid lamina and the two arytenoid cartilages. The thyroid cartilage however seemed to remain in the horizontal position (Fig. 2).

The increase in height of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation can be explained by the oblique axis of rotation in the cricoarytenoid joint described by SoneSSon (1959), Frable (1961) and von Leden & Moore (1961). When the vocal fold is adducted the arytenoid cartilage rotates about the oblique axis, moving the vocal process not only medially but also downwards. This implies that vocal folds move away from the ventricular fold increasing the height of the laryngeal ventricle. The muscle fibres in the ventricular fold might also elevate this fold contributing to the increase in the height of the ventricle.

At the frequencies above 225 cps however there was a reduction in the height of the laryngeal ventricle and this finding supports the observation by Hollien & Curtis (1962) that the vocal folds are tilting upwards with increasing frequency of tone.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gestalt und Lageveränderungen des Ventrículus laryngis während der Stimmgebung wurden an Hand seitlicher Röntgenaufnahmen bei 41 jungen Männern mit normaler jedoch ungeschulter Stimme studiert.

In Ruhestellung der Stimmlippen und bei ruhiger Atmung betrug die Länge des Ventrículus laryngis im Durchschnitt 14 mm während bei der Tonfrequenz von 320 Hz eine Verlängerung von durchschnittlich 7 mm auftrat. Die Breite des Ventrículus laryngis stieg von einem Ruhewert von 3 mm auf 5 mm bei 225 Hz an. Eine weitere Erhöhung der Tonfrequenz führte zu einer Verengung des Ventrículus laryngis.

Während ruhiger Atmung lag der Ventrículus laryngis gewöhnlich in einer Höhe übereinstimmend mit der unteren Kante des 5. Halswirbels. Während der Stimmgebung in höheren Tonlagen erhöhte sich der Ventrículus laryngis gewöhnlich während er bei tieferen Tonlagen abwärts sank.

Die Verlängerung des Ventrículus laryngis kam hauptsächlich durch eine Vorwärtsbewegung seiner vorderen Kante zustande wohingegen der Abstand zwischen der hinteren Kante und der Halswirbelsäule unverändert blieb. Es

konnte festgestellt werden, dass sich bei Stimmgebung in alligenden Tonfrequenzen der Bogen des Ringknorpel um die horizontelle Achse durch die beiden Cricothyreoidgelenke aufwärts dreht. Der Schildknorpel bewegt sich hierbei vorwärts gleichzeitig mit einer Erhöhung des ganzen Ventriculus laryngis.

REFERENCES

- ANDERSON, G., 1941 Physiology and pathology of the cricothyroid in acute *Laryngoscope* 71 687.
- BERTHOUD, J., 1934 *Kernere Ergebnisse über Bewegungsstörungen des Kehlkopfes*. Arch. Oh. V. u. Halsheilk. 113, 189-1.
- DEY, BENQ, J. W., 1933 On the role of the laryngeal ventricle in voice production. *Folia Phoniat. (Basel)* 7, 37.
- CLARKE, H., 1937 The mechanism of pitch change in the voice. *J. Physiol.* 91, 93-114.
- FAHRBERG-ANDERSEN, K., and SORENSEN, A., 1933 The function of the extrinsic laryngeal muscles in different pitch. *Acta Otolaryng. (Stockh.)* 81, 89.
- FISCH, G., 1940: Acoustic theory of speech production (a German treatise).
- FISCH, M., 1941 Über die mechanische Größe der Morgagnischen Ventrikel bei Sängern. *Folia Phoniat. (Basel)* 13, 67.
- FISCH, A., 1941 Computation of motion of the cricoarytenoid joint. *Arch. Otolaryng. (Chic.)* 73, 331.
- FRÖHNER, W., and HÖRNER, G., 1943 Tomographische Studien. Funktion des menschlichen Kehlkopfes. *Folia Phoniat. (Basel)* 17, 83.
- HARTMANN, G. H., FARRAR, F. I., SCHWARTZ, A. and SCHWARTZ, B., 1934 A tomographic study of the rotational movement of the temporomandibular joint during lowering and forward movement of the mandible. *Dental Rec. (L.A.)* 34, 81.
- HOLLAND, H., 1940 Vocal pitch variation related to change in vocal fold length. *J. Speech Hearing Res.* 3, 130.
- HOLLAND, H., and COOPER, J. F., 1942 Elevational tilting of vocal fold function of vocal pitch. *Folia Phoniat. (Basel)* 15, 23.
- HOLLAND, H., 1931 Etude tomographique des modalités de l'accroissement des cordes vocales. Et rôle des entrées de l'organe qui dans la différenciation des voyelles chantées. *C. R. Acad. Sci. (Par.)* 232, 248.
- JENSEN, J., 1933 Theorie und Klinik der Stimmbeidrehung. *Arch. Oh. V. u. Halsheilk.* 102, 283.
- KATZ, J. R., and BARNETT, G. C., 1942 Intra-ryngeal relationships during pitch and intensity changes. *J. Speech Hearing Res.* 5, 172.
- KIMURA, L., 1943 Über den Bewegungsorganismus den Stimmorganen und die Öffnungs- und Verschlusszustände der Stimmritze während der Phonation. *Z. Otorhinolaryng. (Tokyo)* 49, 223.
- ORLANDO, H., and MOORE, P., 1941 The mechanics of the cricoarytenoid joint. *Arch. Otolaryng. (Chic.)* 73, 541.
- LICHTENBERG, M., 1933 Physiologie der Stimme. *Folia Phoniat. (Basel)* 5, 28.
- MAYER, A., and NITZSCH, K., 1933 Beitrag zur Anatomie und zur Funktion des Cricothyreoides und der Cricothyreoidgelenke. *Acta Anat. (Basel)* 23, 272.
- PARKINSON, C. E., THURMAN, S. V., and DEY, B. C. A., 1933 The influence of change in pitch on the vibration of vocal folds. *J. Ling. Soc. Am.* 8, 72.
- SCHWARTZ, J. P., 1933 *Warner's Human Anatomy* 11th edition. The Blackiston Co., Philadelphia.
- SMITH, R. L., HOLLAND, J. F., and SCHWARTZ, B. V., 1940 Tongue, hyoid and laryngeal placement in shallow and phonation. *J. Appl. Physiol.* 13, 283.
- STERN, R., 1941 On the motion of the vocal cord in phonation studied by means of the high speed radiograph motion. *J. Nat. Soc. Oh. u. Halsheilk.* 70, 83.

- SÖNNESSON H 1959: Di funktionelle Anat mie des Crico-arytaen idgelenkes. *Z Anat Entwicklungsgesch* 121 292.
- SÖNNESSON A 1954: Is the length of the vocal cords the same at all different levels in singing? *Acta Otolaryng* (Stockh) Suppl 118
- 1956: The role of the external laryngeal muscles in length-adjustment of the vocal cords in singing. *Acta Otolaryng* (Stockh) Suppl 130
- TRAUFFERT P 1957: In *Larynx et phonation* Bibliothèque des centres d'études supérieures spéciales Presses universitaires de France
- ZEMKE, W and ZEMKE, A 1960: Über die Regelung der Stimmklappenpannung durch von aussen eingreifende Mechanismen *Folia Phoniat* (Basel) 12 1

*Dept of Anatomy University of Lund,
Lund Sweden*

Received August 19 1966

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS PRODUCED BY A RESULTANT VECTOR ACTING IN THE MEDIAN SAGITTAL PLANE OF THE HEAD

*I Responses along Three Axes by Stepwise Increasing ϕ with the Subject
Heading Centripetally in an Erect and a Tilted Position*

U BRANDT and E. FLETCHER
Stockholm Sweden

*From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Björklund) at the Karolinska
Institute, and the Department of Otolaryngology (Head Prof C A Hamburger)
Karolinska Sjukhuset Stockholm 60*

Applying a previously described centrifuge-test method, the changes of position in space of an observed visual object were recorded by five subjects exposed in darkness to a resultant vector acting in the sagittal plane of their heads, and systematically referred to the same plane of reference (frontal plane). Simultaneously the torsional changes of the eye were determined by means of an IR filming procedure. A comparison was made between the two responses in two attitudes, i.e. on strictly vertical, and on with the same subject tilted outwards, in both cases facing the centre in respect to a stepwise increasing force field with angular acceleration reduced to negligible quantities. This permits the conclusion that an (apparent) displacement of the target which occurs chiefly in headward direction is generally associated with a counter-torsion of the eyes in the opposite direction and that the ocular change is inferior in size to the corresponding visual phenomenon. Marked discrepancies are often noted between the pattern of the two responses, which nevertheless remains in a certain relation to the direction and magnitude of the centrifugal force. The results seem to demonstrate the contribution to the total input of the visual and non visual cues in their repercussions on the consciousness.

Few studies have been made in the human centrifuge of the changes in perception of space when the subject is heading centripetally or centrifugally. Moreover the existence of systematic directional changes of the eyes with the subject in these positions and when undergoing centrifugation, seems to be a matter of uncertainty. When analyzing the mechanism of the oculogravic illusion which, actually is no more an illusion than is the report of a subject on the movement in relation to gravity of a line fixed with reference to his body as he is tilted, Grubbie concluded that

this effect could not be explained adequately on the basis of eye movements (Graybiel, 1952, 1956). Recent authors have on the other hand, presented evidence by photographic techniques in support of the view that vertical ocular torsion can be detected under the aforementioned conditions (e.g. Free & Jones, 1960). In no case however has any attempt been made to investigate *simultaneously* the perceived change and the counter torsion (if any) of the eye, which may occur when a well-defined force field varies in direction in the sagittal plane of the subject's head. This applies particularly under experimental conditions where these reactions are expected to reach their full extent, namely in darkness and with exclusion of visual references to the surroundings.

MATERIAL AND METHODS

In the present experiments, a centrifuge-test method previously described was used (Brandt & Fluor 1966). The test subjects selected were eight well motivated healthy men. They were 18-20 years old and, before the experiments, had no flight or centrifuge-test experience.

Only the position HCp (heading centripetally) was tested, but with two initial attitudes of each subject in relation to the physical vertical, i.e. an erect and a tilted one where the degree of tilt was exactly 50° outwards from the centre. The two attitudes made it possible to investigate a larger area of the two upper quadrants, avoiding excessive g values. In four subjects, the vertical position was tested first, and then the tilted one. In the other four subjects, the order of examination was reversed.

On the whole the experiment had the following course. In each subject and in the two positions, the conditions occurring in six "steps" of increasing rate of revolution of the centrifuge were registered. These steps corresponded to levels of Φ recorded at 0 (static conditions) 5-10 20-30 40-45 50-55 and 65-67. In the erect position, these angles expressed the direction of the resultant g vector to the frontal plane of the head (reference plane). In the tilted position, the angle of tilt (α) was added to the recorded Φ the sum $\alpha + \Phi$ indicating the relative angle of incidence of the resultant to the plane of reference.

During the change in velocity the subjects were instructed to close both eyes and then to open them again, when the centrifuge moved at constant velocity at the fixed levels of Φ . They were told to fixate with their left eye on the camera reference point, disregarding the indicator. At this moment a short IR filming was made, followed by the readjustments of the indicator.

Between the "steps" the centrifuge was accelerated very slowly in order to reduce to an absolute minimum the component of angular acceleration which in practice never exceeded 0.5-1.0 /sec². In addition, a delay was introduced before filming to avoid a possible rapid movement of the eye (nystagmus) which might have occurred as a result of the rotational

change. When filming and readjustment had been completed for the highest step the centrifuge was quickly brought to a standstill. In view of the strong negative angular acceleration produced during this phase no importance was attached to the findings at this moment. An interval of 20-30 minutes was always allowed to elapse between two runs.

An account of other details of the test procedure (psychophysical precautions, absolute zero) has been given in the description of the method. Some additional information about the graphical presentation is, however, necessary. The object is to make a comparison when testing the same subject in the two positions. In the erect position (chair erect) the point of departure for both plimeter and readjustments is indicated by zero, and the zero for the eye is so far represented by the photograph of reference, obtained under static conditions and when the subject, seated vertically fixes his gaze (left eye) on the camera dot.

In the tilted position, the plimeter pendulum forms, under static conditions, an angle with the plane of reference equalling the angle of tilt (α). When the pendulum deviates from the physical vertical under the influence of the centrifugal force the direction of the resultant g vector must be expressed in relative angles of incidence. For comparative purposes, a similar system of notation is therefore applied for the two responses. In fact, when the subject is tilted outwards—as is the whole device, which remains fixed in relation to him—the indicator is *really* displaced headwards, and its new position in space, when referred to zero, is defined by the degree of tilt. The same graphical system can be used to express the position of the pupillary centre—when the subject is tilted—referred to zero, as defined above.

The proposed graphical presentation offers two interesting possibilities.

1. Comparison between the two responses of the same subject under standard conditions, and their reference to a direction of the resultant g vector in relation to the same plane of reference.

2. Separation of the "directional" and the "magnitude" effect.

RESULTS

Changes Along the 1 Axis

Subjective response

The recorded reports along this axis as a function of the delivered stimulus are presented in Table 1 for the erect position, and in Table 2 for the tilted position. The data for the whole group in the two positions have been combined in Figs. 1 and 2, which indicate that the apparent change in space of the indicator is related in a positive manner to ϕ but with a consistent underestimation of this angle. There is, however, a variable tendency to approach this direction (indicated by an oblique line) for the higher levels of ϕ .

this effect could not be explained adequately on the basis of eye movements (Graybiel 1952 1956) Recent authors have, on the other hand, presented evidence by photographic techniques in support of the view that vertical ocular torsion can be detected under the aforementioned conditions (e.g. Free & Jones, 1960) In no case however has any attempt been made to investigate *simultaneously* the perceived change and the counter torsion (if any) of the eye, which may occur when a well-defined force field varies in direction in the sagittal plane of the subject's head This applies particularly under experimental conditions where these reactions are expected to reach their full extent namely in darkness and with exclusion of visual references to the surroundings.

MATERIAL AND METHODS

In the present experiments, a centrifuge-test method previously described was used (Brandt & Fluor 1966) The test subjects selected were eight well motivated, healthy men They were 18-20 years old and before the experiments, had no flight or centrifuge-test experience

Only the position HCp (heading centripetally) was tested, but with two initial attitudes of each subject in relation to the physical vertical, i.e., an erect and a tilted one, where the degree of tilt was exactly 50° outwards from the centre. The two attitudes made it possible to investigate a larger area of the two upper quadrants, avoiding excessive g values. In four subjects, the vertical position was tested first and then the tilted one. In the other four subjects, the order of examination was reversed

On the whole the experiment had the following course In each subject and in the two positions, the conditions occurring in six "steps" of increasing rate of revolution of the centrifuge were registered. These steps corresponded to levels of Φ recorded at 0 (static conditions) 5-10 25-30 40-45 50-55 and 65-67 In the erect position, these angles expressed the direction of the resultant g vector to the frontal plane of the head (reference plane) In the tilted position the angle of tilt (α) was added to the recorded Φ the sum $\alpha + \Phi$ indicating the relative angle of incidence of the resultant to the plane of reference

During the change in velocity the subjects were instructed to close both eyes and then to open them again, when the centrifuge moved at constant velocity at the fixed levels of Φ They were told to fixate with their left eye on the camera reference point, disregarding the indicator At this moment a short IR filming was made, followed by the readjustments of the indicator

Between the steps the centrifuge was accelerated very slowly in order to reduce to an absolute minimum the component of angular acceleration which, in practice, never exceeded 0.5-1.0 /sec² In addition a delay was introduced before filming to avoid a possible rapid movement of the eye (nyctagmus) which might have occurred as a result of the rotational

TABLE 1 *Direction of resultant force*

S—subjective responses (in degrees of arc) E—objective responses (in minutes of arc)
 M—mean S.D.—standard deviation

	0		5-10		25-30		40-45		50-55		65-67	
	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
M	—	—	+1.25	-33.8	+8.12	-150.6	+17.8	-281.3	+25.8	-515	+35.7	-878.8
S.D.	—	—	1.4	26.8	5.2	112.7	10.9	115.0	11.2	125	10.0	107.9

In the erect position (Fig 1) the average result for the group reveals that an increase in Φ from 0 to approximately 65 (corresponding to an increase in magnitude of the resultant from 1.0 to 2.3 G) produced reports from 0 to 36. The individual maximum ranged from 20 to 50 which demonstrates the considerable variation between the subjects response.

When studying the corresponding events in the tilted position (Fig 2) the reports indicate that over half of the group had no more than a hint of an apparent displacement showing on the whole a substantial under estimation of Φ . In fact only two subjects approached the oblique line. When the resultant force formed an angle of approximately 115 ($\alpha+65$) the recorded readjustments ranged from 54 to 95 implying a lowering of the indicator from 4 to 4.5. The weakest reactions are attributable to 4 of the 8 subjects, with readjustments inferior to 15.

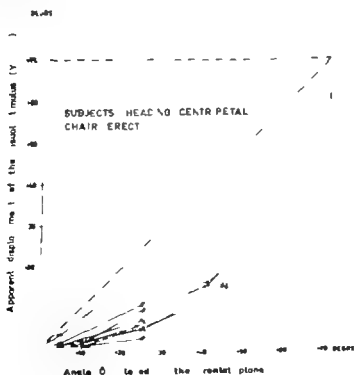


FIG 1 Potential perceptual length Y with the subject in the tilted position

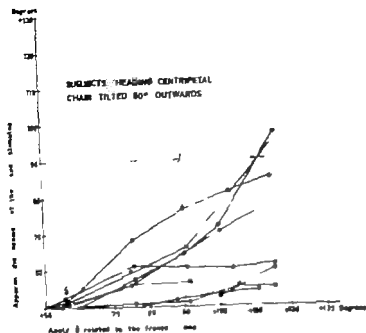


FIG. 2. Postural perceptions along the Y axis with the subject in 80° outward tilted position.

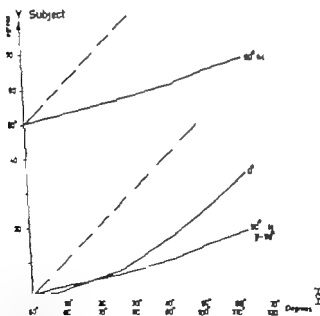


FIG. 3. Comparison between the subjects' responses (mean values) along the Y axis with their erect (0° tilt) and tilted outwards (80° tilt). Abscissa (relative) direction of the visual vector referred to the frontal plane.

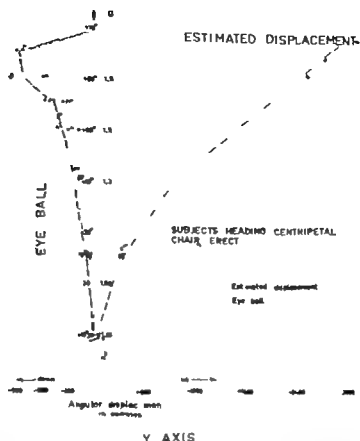


FIG 4 Simultaneous directional changes (estimated displacement—open rings, torsional position of the eye—filled rings) along the Y axis with the subjects in the erect position and heading centripetal (dotted line east mean). Changes in minutes of arc, referred to absolute zero.

The general impression is that an apparent movement in a positive (headward) direction is recorded by all subjects, but that these reports are quantitatively extremely variable at all levels of Φ . The other observation is the difference between the development of the responses in the two positions, despite a similar increase in magnitude of the force field. These facts are illustrated in Fig 3 ($I_s = f(\Phi)$) and $I_s = f(a + \Phi)$ which shows the course of events in the two positions.

Objective response

In order to present the directional changes of the eye adequately they are plotted (filled rings) on the same diagram as the subjective reaction (open rings). In both Fig 4 ("chair erect") and Fig 5 ("chair tilted") the two responses are related to the produced stimulus, expressed in direction and in magnitude.

In the vertical position (Fig 4) and when Φ increases from 0 to 65 (resultant vector $1.0 \rightarrow 2.3$ G) the eye is subjected to a negative (footward directed) progressively increasing cyclovergence attaining on the average 14° of arc for the highest levels of Φ . In all subjects, these direc-

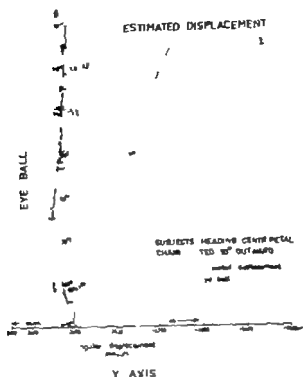


FIG. 5. Simultaneous directional changes (estimated displacement—open rings, horizontal position of the eye—filled ring) along the Y axis with the subjects in 80° outward tilted position and heading centripetally (dotted lines mean). Changes in minutes of arc, referred to baseline zero.

tional changes are relatively greater with increasing ϕ and magnitude of the presented force field.

The corresponding events in the tilted position (Fig. 6) indicate on the contrary that after a weak displacement in a footward direction, the eye returns to its initial position, and that finally there is on the whole no perceptible directional difference between the image obtained for the highest levels of ϕ and the photograph of reference. It must also be

TABLE 2. Relative direction of resultant force

S: subjects' responses (in degrees of arc); E: objective responses (in degrees of arc); M: mean; s.d.: standard deviation (the figures on the lines referred to baseline zero minus the degree of tilt).

	$\phi = 0$		$\phi = 10^\circ$		$\phi = 25^\circ$		$\phi = 50^\circ$		$\phi = 75^\circ$		$\phi = 90^\circ$	
	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
M	-0	0	2.4	121.8	+7.2	261	+11.3	183	+16.5	-108.7	+16.7	-91.8
s.d.	—	0	3.5	89.1	8	103.3	7.7	97.0	11.1	61.7	14.4	125.0

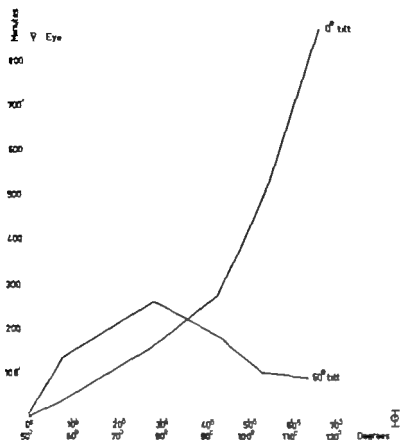


FIG. 6 Comparison between the change in direction of the eye along the Y axis in the erect and tilted position (mean). Abscissa: (relative) direction of the resultant vector referred to the frontal plane.

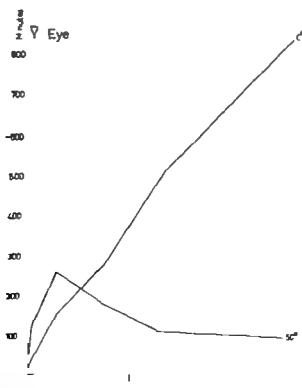


FIG. 7 Comparison between the change in direction of the eye along the Y axis in the erect and tilted position (mean). Abscissa: magnitude of the resultant vector.

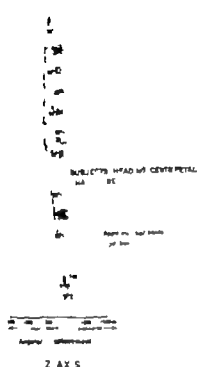


FIG. 8A.

FIG. 8A ■ Simultaneous subjects' head and ocular changes in the rolling plane (Z axis) in minutes of arc and referred to absolute zero (estimated roll of the horizontal pen in g's, torsional position of the eye around its line of sight (filled rings) A Subjects in the erect position B Same subjects in 30° outward tilted position.



FIG. 8B.

emphasized that the tilt itself does not produce any distinct positional change of the eye.

A more detailed analysis, in an attempt to define more exactly the ratio stimulus/response (Table 2) discloses that when the angle $\alpha + \phi$ moves from 80 to approximately 80 the angular displacement of the eye attains an average of -4.20° . When the relative direction of the resultant force is then augmented from 80 to 115 (corresponding to an increase in its magnitude from 1.15 to 2.3 G) the eyeball rotates back to its initial position, or close to it. The change in direction occurred, on an average, in the interval 80–93. Considered separately 7 of the 8 subjects apparently reacted in agreement with the average result, even if quantitative differences were noted.

Comparison between the objective response in the two positions

As complement to Fig. 3 a corresponding graphical presentation of the development of the mean directional changes of the eye in the two positions is given in Fig. 6. Here the events are expressed as a function

- FALL, W. T., and JONES, G. M. 1960. A method for simultaneous resolution of horizontal, vertical and rolling components of eye movements recorded on cine film *J. Physiol.* 55, 34.
- GRAYBIEL, A. 1953. The oculogravic illusion *Arch. Ophthalmol.* (Chic.) 51, 605.
- 1956. The importance of the otolithic organs in man based upon a specific test for utricular function *Ann. Otol.* 65, 470.
- HOWARD, I. P. and TEMPLETON, W. B., 1966. *Human Spatial Orientation* John Wiley & Sons, London, New York, Sydney p. 189.

U. Brandt M.D. Lab. of Aviation Medicine
Karolinska Institutet Stockholm 60
Sweden

E. Fluhr M.D. Dept. of Otolaryngology
Karolinska Sjukhuset Stockholm 60
Sweden

Received September 23 1966

MORPHOLOGY AND FUNCTION OF THE EPITHELIUM OF THE LIMBUS SPIRALIS COCHLEAE

L. VOLDŘICH
Prague Czechoslovakia

*From the Laboratory of Otolaryngology (Head Prof Ant. Píčecký)
Czechoslovak Academy of Sciences, Prague*

In the course of investigations on the interdental cells of the limbus spiralis some signs of secretory activity were found. This paper presents our observations by means of various methods. It was established that the interdental cells of the limbus form a water-clear secretion getting into the endolymphatic space of the membranous cochlea. The secretory activity of the cells is stimulated by pilocarpine. Simultaneously some new information about the structure of the surface of the limbus and the limbic part of the membrana tectoria are described.

The limbus spiralis is a thick connective tissue cushion fastened on the periotum of the lamina spiralis ossea. The connective tissue is an almost homogeneous extracellular substance with sparse star-like cells bearing long thin projections reaching out far to the surface of the limbus. The corpus of the limbus is penetrated by capillary arcades culminating in the medial half of the limbus, and reaching up to its vestibular lip (Smith, 1951). The capillaries get close to the cellular bases of the limbus epithelium. The surface of the limbus is wrinkled by narrow furrows, mostly in a radial arrangement. Between the furrows there are the Huschke dentations. In the furrows between them the interdental cells of the limbus are arranged in close rows, oriented radially in most cases. The interdental furrows open into the sulcus spiralis internus lined by flat epithelium of uneven surface. The Huschke dents protrude radially and participate in the structure of the vestibular lip of the limbus.

On the endolymphatic surface of the limbus is attached the tectorial membrane which vaults over the Corti organ, being firmly fixed to it by means of sensorial hairs and cohering at its periphery with the surface of the Hensen cells.

MATERIAL AND METHODS

All observations were carried out on healthy guinea pigs of 300-400 g body weight, without any signs of auditory disturbances. The interdental

- FREE, W. T. and JONES, C. M. 1960: A method for simultaneous resolution of horizontal, vertical and rolling components of eye movements recorded on ciné film. *J. Physiol.* 55 34
- GRATZIEL, A. 1952 The oculogravic illusion *Arch. Ophthalmol.* (Chic.) 48 605
- 1956 The importance of the otolithic organs in man based upon a specific test for utricular function *Ann. Otol.* 65 470
- HOWARD, I. P. and TEMPLETON, W. H. 1966 *Human Spatial Orientation*. John Wiley & Son London, New York, Sydney p. 109

U. Brandt M.D. Lab. of Aviation Medicine
Karolinska Institutet Stockholm 60,
Sweden

E. Fluhr M.D. Dept. of Otolaryngology
Karolinska Sjukhuset Stockholm 60
Sweden

Received September 23 1966

- FARR, W. T. and JONES, G. M. 1960: A method for simultaneous resolution of horizontal, vertical and rolling components of eye movements recorded on cine film *J. Physiol.* **55** 34.
- GRAYBIEL, A. 1952 The oculogravic illusion *Arch. Ophthalmol.* (Chic.) **48** 605.
- 1956 The importance of the otolithic organs in man based upon a specific test for utricular function *Ann. Otol.* **65** 470.
- HOWARD, I. P. and TEMPLETON, W. B. 1966: *Human Spatial Orientation* John Wiley & Sons London New York, Sydney p. 199.

U. Brandt M.D. Lab. of Aviation Medicine
Karolinska Institute Stockholm 60
Sweden

E. Fluur M.D. Dept. of Otolaryngology
Karolinska Sjukhuset Stockholm 60
Sweden

Received September 23 1966

MORPHOLOGY AND FUNCTION OF THE EPITHELIUM OF THE LIMBUS SPIRALIS COCHLEAE

L. VOLDÁČEK
Prague Czechoslovakia

From the Laboratory of Otolaryngology (Head Prof Ant Plečochůf)
Czechoslovak Academy of Sciences Prague

In the course of investigations on the interdental cells of the limbus spiralis some signs of secretory activity were found. This paper presents our observation by means of various methods. It was established that the interdental cells of the limbus form a wate-clear secretion getting into the endolymphatic space of the membranous cochlea. The secretory activity of the cells is stimulated by pilocarpine. Simultaneously some new information about the structure of the surface of the limbus and the limbic part of the membrana tectoria are described.

The limbus spiralis is a thick connective tissue cushion fastened on the peristom of the lamina spiralis ossea. The connective tissue is an almost homogeneous extracellular substance with sparse star-like cells bearing long thin projections reaching out far to the surface of the limbus. The corpus of the limbus is penetrated by capillary arcades culminating in the medial half of the limbus, and reaching up to its vestibular lip (Smith, 1951). The capillaries get close to the cellular bases of the limbus epithelium. The surface of the limbus is wrinkled by narrow furrows, mostly in a radial arrangement. Between the furrows there are the Muschke dentations. In the furrows between them the interdental cells of the limbus are arranged in close rows, oriented radially in most cases. The interdental furrows open into the sulcus spiralis internus lined by flat epithelium of uneven surface. The Muschke dents protrude radially and participate in the structure of the vestibular lip of the limbus.

On the endolymphatic surface of the limbus is attached the tectorial membrane which vaults over the Corti organ, being firmly fixed to it by means of sensorial hairs and cohering at its periphery with the surface of the Hensen cells.

MATERIAL AND METHODS

All observations were carried out on healthy guinea pigs of 300-400 g body weight, without any signs of auditory disturbances. The interdental

cells of the limbus spiralis, the membrana tectoria and the other structures of the membranous cochlea were examined by means of a light microscope in untreated animals as well as after the application of picocarpine. The samples were prepared as follows.

A canule was inserted into the aorta under ether narcosis and the blood circulation was rinsed with Ringer solution. Afterwards 10% neutral formalin was injected in the same way. The temporal bone was removed, the cavity of the middle ear was opened and the whole bone was put into formalin. After completed fixation (within 3-10 days) the os petrosum was decalcified by electrolysis for one day and after neutralisation the bones were dehydrated to be embedded in a paraffin or celloidin medium. These samples were used for examination of the complete labyrinth.

In other animals the temporal bones were removed after decapitation without narcosis. After opening the middle ear bulla we entered through the membrane of the round window into the scala tympani using a stereoscopic microscope with a magnification of $\times 32$ as a guide. Behind the scala tympani the scala media is accessible through the basilar membrane. The injected solution was let out through a small opening on the apex of the bony cochlea. The fixative solution was applied into the scala vestibuli through the foramen ovale by puncture of the lamella of the stapes. The temporal bone, with the cochlea rinsed in this way was put into a vessel containing 10% formalin to complete fixation. The solution was injected into the cochlea within 2-3 minutes after decapitation, so that the conditions for supravital fixation were fulfilled. The fixed guinea pig cochleae were opened under the microscope and the separate structures of the inner ear were manually prepared directly. The Reissner membrane was separated by means of fine needles and the limbus spiralis, together with the Corti organ, were removed. The ligamentum spirale or only the epithelium of the stria vascularis, was isolated from the bone by fine flat chisels.

The parts of the membranous cochlea obtained were rinsed and stained *in toto*. The samples were mostly not dehydrated and they were mounted into glycerin on microscope slides. After staining of the whole turns obtained in this way either the total surface preparations were examined or they were transferred into paraffin and sections were made.

Staining was performed by Ehrlich alum haematoxylin, eosin Mallory's method, gallocyanin, toluidin blue, the PAS reaction for polysaccharides, Hale's method and alcyon blue.

The supravitaly fixed labyrinths were also used for the preparation of moist microrelief samples according to Wolf (1930). A 2% solution of clear metacrylate in chloroform was applied to the moist surface of the structures of the membranous cochlea after removal of the surface fluid. After drying, the metacrylate forms a replica of the surface with all the details, which can be observed with the light microscope.

Some details of the methods used will be as far as is necessary described below.

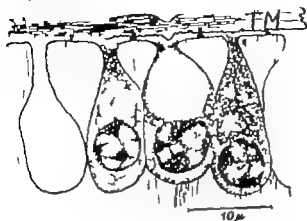


FIG. 1. Schematic representation of the interdental cell of the limbus. TM, tectorial membrane.

Morphology of the Interdental Cells of the Limbus

The submerged interdental cells of the limbus have a characteristic shape (Fig. 1). The cylindric to prismatic body rests with its rounded base on the bottom of the interdental furrow. In apical direction, i.e. towards the membrana tectoria, the cell narrows like a bottle into a neck up to the level of the linachke dentis, where it dilates into a thin plate spread to the surface of the limbus. The separate horizontal plates totally cover the limbus surface and touch each other by their borders. The tectorial membrane rests closely on these horizontal plates. No structures continuing from the epithelium of the limbus into the membrana tectoria were found. Friedmann (1962) and Iurato (1962) could not find any structural connection even by electron microscopy.

The interdental cell is 10–20 μ high, 4–8 μ wide, and the neck is narrowed usually to 1–3 μ . The horizontal plate is 0.2–1.0 μ thick, according to Iurato (1962). The plate forms a polygon of uneven shape and area. The border between the plates can be stained by ferric haematoxylin (Fig. 2).

The cell nucleus—according to our measurements—has a diameter of 2.5–6.1 μ (average of 2300 nuclei) with an average of 4.8 μ . It lies in the rounded base. Above the nucleus there is a well developed Golgi organ and numerous mitochondria, which are found also in the cytoplasm of the neck (Iurato, 1962). In the center of the horizontal platelets a depression was found on the microrelief preparations of the limbus surface after removal of the tectorial membrane (cf. below).

Iurato (1962) examining these interesting cells in the electron microscope directed our attention to some cytological details, e.g. the richly developed Golgi organ and numerous vesicles penetrating to the surface of the horizontal plate and concluded that "This feature suggests it may be evidence that the cell expels a material that goes into the tectorial membrane."

cells of the *limbus spiralis*, the *membrana tectoria* and the other structures of the membranous cochlea were examined by means of a light microscope in untreated animals as well as after the application of pilocarpine. The samples were prepared as follows.

A canule was inserted into the aorta under ether narcosis and the blood circulation was rinsed with Ringer solution. Afterwards 10% neutral formalin was injected in the same way. The temporal bone was removed, the cavity of the middle ear was opened and the whole bone was put into formalin. After completed fixation (within 5-10 days) the os petrosum was decalcified by electrolysis for one day and after neutralisation the bones were dehydrated to be embedded in a paraffin or celloidin medium. These samples were used for examination of the complete labyrinth.

In other animals the temporal bones were removed after decapitation without narcosis. After opening the middle ear bulla we entered through the membrane of the round window into the *scala tympani*, using a stereoscopic microscope with a magnification of $\times 32$ as a guide. Behind the *scala tympani* the *scala media* is accessible through the basilar membrane. The injected solution was let out through a small opening on the apex of the bony cochlea. The fixative solution was applied into the *scala vestibuli* through the foramen ovale by puncture of the lamella of the stapes. The temporal bone with the cochlea rinsed in this way was put into a vessel containing 10% formalin to complete fixation. The solution was injected into the cochlea within 2-3 minutes after decapitation, so that the conditions for supravital fixation were fulfilled. The fixed guinea pig cochleae were opened under the microscope and the separate structures of the inner ear were manually prepared directly. The Reissner membrane was separated by means of fine needles and the *limbus spiralis*, together with the Corti organ, were removed. The *ligamentum spirale* or only the epithelium of the *stria vascularis*, was isolated from the bone by fine flat chisels.

The parts of the membranous cochlea obtained were rinsed and stained *in toto*. The samples were mostly not dehydrated and they were mounted into glycerin on microscope slides. After staining of the whole turns obtained in this way either the total surface preparations were examined or they were transferred into paraffin and sections were made.

Staining was performed by Ehrlich alum haematoxylin-eosin, Mallory's method, gallocyanin toluidin blue, the PAS reaction for polysaccharides, Hale's method and alcian blue.

The supravital fixed labyrinths were also used for the preparation of moist microrelief samples according to Wolf (1939). A 2% solution of clear metacrylate in chloroform was applied to the moist surface of the structures of the membranous cochlea after removal of the surface fluid. After drying, the metacrylate forms a replica of the surface with all the details, which can be observed with the light microscope.

Some details of the methods used will be as far as is necessary described below.

thinner by dehydration. The channels of $1-3 \mu$ in diameter are also too small to be found on cuts, especially as it depends on chance whether the cut passes through the tissue directly in the course of a channel.

Therefore other methods were used. Into the open labyrinth or the scala media resp. haematoxylin was injected after short fixation. Staining was terminated within various time intervals by thorough rinsing. Afterwards the Corti organ was isolated together with the limbus. After a short 2-3 minutes staining, only some of the cells of the limbus were stained—only the cells with the widened necks. The nuclei of the remaining interdental cells were not stained. This is considered to be evidence for the more rapid penetration of the colouring matter into those cells which were opened up by expelling the secretion through the tectorial membrane. According to this hypothesis the effluent secretion opens a hole in the tectorial membrane above the cells, entering into the endolymphatic space of the scala media.

We tried to confirm this finding by means of the microrelief replica method of wet tissue according to Wolf. This method was not yet used for the histology of the inner ear and therefore experience had to be accumulated at first for the preparation of the cavity of the membranous cochlea. In this way preparations were obtained complementing the knowledge of the plastic histology of the structures of the membranous cochlea which offered hitherto unknown views on the microrelief arrangement of the cochlear tissues (Voldrich, 1967). The replica method has its advantages. The metaerylate replica is obtained from wet tissue so that the true dimensions are retained. The replica shows even details that are not observable by the light microscope.

On the replica of the upper endolymphatic wall of the tectorial membrane in the part attached to the limbus spiralis there are depressions corresponding by their mutual distances to the size of the horizontal platelets of the interdental cells. Under larger magnification fine and deep holes become visible on the bottom of some depressions appearing on the replica (negative) as sharp protrusions on top of the bulge (Fig. 5). It is assumed that these fine projections are replicas of the entrances into the channel and that they reach up to the interdental cells. Replicas of the surface microrelief after the removal of the tectorial membrane were also made. It was found that on the border between the horizontal plates there are bulging partitions resembling convex interstitial ledges between the epithelial cells (Fig. 6a). In the center of some platelets there is a depression of various widths and the surface of the plates is finely granulated. These granulations amount to one tenth of a μ and they could therefore correspond to the clusters of miculi described by Iurato (1962) on the surface of the horizontal plates which are considered to be torn off from the surface of the interdental cells and to represent eventually the building material for the tectorial membrane. The crater-like depressions in the centre of the platelets are appreciably large in some preparations. On

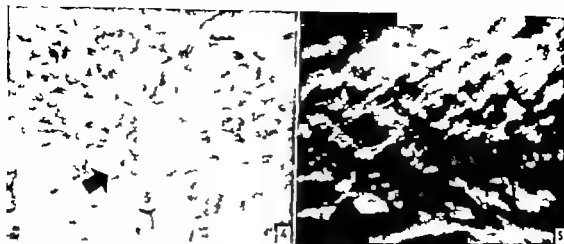


FIG. 4. Tectorial membrane. The part attached to the limbus is divided into fields. In one of them there is a perforation (arrow). $\times 1200$.

FIG. 5. Ripples (negative) of the surface of the tectorial membrane above the limbus. $\times 1000$.

ture a tiled epithelium. It is divided into irregular rounded tetra- or hexagonal fields separated from each other by clear borders. The surface of these fields looks finely granular and some of them have a limited central clear area (Fig. 4).

The fields are stained by Hale's method or by alcyon blue for acid mucopolysaccharides, whereas the borders remain unstained. The granulation as well as the central clear area is also visible. The shapes and the size of the fields are comparable with those of the horizontal plates of the interdental cells.

The membrane stained by haematoxylin has a different appearance. The division into fields is not visible at all; only a fine network passing in a peripheral direction into the filaments of the central arching part. The picture obtained after haematoxylin staining excludes the possibility that the fields could be horizontal plates torn off from the surface of the limbus. Between some of the openings in the net of the membrane clear limited areas were observed which are probably identical with those appearing during staining for acid mucopolysaccharides. For the fixation of the membrana tectoria cetylpyridin bromide was used as it is convenient for the fixation of acid mucopolysaccharides in the membrane (Lojda, 1965).

Communications Between the Interdental Cells and the Endolymphatic Space

The answer to the question about the further destination of the secretion from interdental cells cannot be sought in the cut preparations of the limbus. By embedding into non aqueous media (paraffin, celloidine) the fine structure is appreciably damaged and the tectorial membrane is made

BODY POSITION AND THE INTENSITY OF CALORIC NYSTAGMUS

A. C. COATS and SANDRA I. SMITH

Houston Tex., U.S.A

*From the Department of Physiology Section of Neurophysiology and the
Department of Otolaryngology Baylor University College of Medicine
Houston*

Caloric responses were obtained from 12 normal subjects placed by means of a rotating bed, in different positions in the sagittal plane. The entire 360° range of positions was tested in 30 steps. Nystagmus was recorded electrically and maximum speed-of-slow-component used as the intensity measure. When the experimental plot of nystagmus intensity versus body position was compared with a theoretical curve based on the endolymph-flow theory it was found that in all positions the theoretical face-up responses were increased and the face-down responses decreased by a constant amount. Near the neutral position, on the average a response beating in a direction opposite to the theoretical direction was elicited. The best (though as yet unproven) explanation of these results is that they are produced by a secondary "direct" caloric response which is unaffected by body position and is superimposed on the endolymph-flow response.

INTRODUCTION

Darány (1906) suggested that caloric nystagmus is the result of convection movement of endolymph in the horizontal semicircular canal. It is now almost universally believed that this "endolymph-flow" mechanism is at least the major source of caloric nystagmus. However studies of the effect of body position on caloric nystagmus have produced the following results which cannot be accounted for by Darány's theory. McNally and colleagues (1947) reported that, for both warm and cold caloric stimuli, the duration of the caloric nystagmus in the face-up position is greater than in the face-down position. Behrman (1940) reported that the two points of reversal of the caloric response do not lie 180° apart rather the face-up position constitutes over 200° and the face-down position less than 160° of the 360° arc. The findings of both McNally *et al* (1947) and Behrman (1940) have been confirmed by Jongkees (1948 b).

In the series of experiments reported here, the effect of body position on caloric nystagmus has been determined using a more quantitative method than has been employed before. The results confirm the above-cited deviations from endolymph-flow theory and suggest that these deviations are different manifestations of a single effect.

mittels verschiedener Methoden ermittelt wurden. Die Zellen scheiden ein wasserklares Sekret in den endolymphatischen Raum der Scala media durch die Tektorialmembrane ab. Die Zellsekretion wird durch Pilocarpin stimuliert. Zugleich werden die neuen Erkenntnisse über die plastische Anordnung der Limbusoberfläche und über die Struktur der Tektorialmembran angeführt.

REFERENCES

- BORGHEZAX, E., 1948. Zona vascolo-epiteliale della benderella di coniglio considerata probabile sorgente di endolymfa. *Estr dagli Atti della Clinica O.R.L. dell'Università di Palermo* 19: 1. Quotidiani Turato, S., 1962.
- FRIEDMAN, L., 1957. Cytology of the ear. *Brit Med Bull* 18, 709.
- ITABAY, S., 1960. Submicroscopic structure of the membranous labyrinth. I. The tectorial membrane. *Z Zellforsch* 51: 105.
- 1962. Submicroscopic structure of the membranous labyrinth. II. The supporting structure of Corti's organ. *Z Zellforsch* 56: 40.
- KAWAMOTO, K., 1955. Experimental studies on the influence of various chemicals upon the ear-labyrinth, when injected into the tympanic cavity. *J Otorhinolaryng Soc Jap* 60: Abstr 23-29. In *Arch. Ohr Nas. Kehlkopfheilk*, 60: 3, 228 (1958).
- LOMA, Z., 1965. Fixation in histochemistry. *Folia Morphologica* (Prague) 13: 65.
- MITAKE, H., 1960. Biochemical study of labyrinthine fluids. *J Otorhinolaryng Soc Jap*, 63: Suppl. 2: 1. In *Arch. Ohr Nas. Kehlkopfheilk*, 68: 4: 31 (1960).
- NEUM, S., EUSTICE, A., SCHNEIDER, E. A., and SCHADLER, K., 1963. Argument for the permeability of Rissner membrane. *Laryngoscope* 73: 135.
- SMITH, C. A., 1951. Capillary areas of the cochlea in the guinea pig. *Laryngoscope* 61, 10: 3.
- SPENDL, H., 1955. Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Cortischen Organ des Meerschnechens. *Pract. Otorhinolaryng* (Basel) 19: 318.
- SZASZ, T., 1926. Experimentelle Untersuchung über die Einwirkung des Pilocarpins und den Innenhdruck des Hundes. *Pavlovsk. Beitr* 23: 619.
- TOMADORF, J., DUTAL, A. J., and RENEAU, J. P., 1962. Permeability of intracochlear membranes to various halostains. *Ann. Ot.* 71: 801.
- TYMOT, K., 1960. Influence of drugs on labyrinth fluid production. *J Otorhinolaryng Soc Jap*, 63: 15. In *Arch. Ohr Nas. Kehlkopfheilk*, 69: 1: 83 (1960).
- VOLDRICH, L., 1966. The connection of membrana tectoria with the hairs of sensory cell and with Hensen cells. *C. Otolaryng* (Prague) 15: 257.
- 1967. Plastic histology of the ductus cochlearis of the guinea pig. *Folia Morphologica* (Prague) 15: 26.
- WOLF, J., 1935. In *Mikroskopische Technik*. SZdV, Prague (1934).

Laboratory of Otolaryngology
C. Hostovak, Academy of Sciences
Brno, Czech Republic
C. Hostovak

Received Jan. 20, 1968

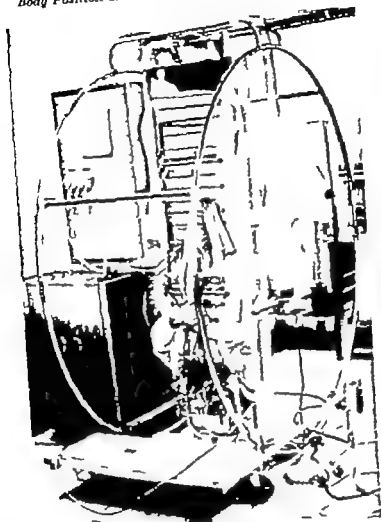


FIG. 1. Method of positioning the subject. The subject is shown in the modified Cretschmer bed in the 270° (head-down) position.

the position measurements reported here have validity only as relative and not as absolute quantities. It will be shown, however, that this imprecision does not affect the conclusions of this report.

Control experiments designed to rule out the possibility that head movements within the confines of the facepiece were responsible for the reported results were carried out, and these are described below.

Irrigating procedure

Early-second irrigation at 30°C and 44°C were done. The irrigating vessel was a two-gallon polyethylene "aspirator bottle" (a bottle with a spout at the bottom) with the neck removed to allow easy access of a thermometer. The bottle was suspended from an intravenous stand and, before

METHODS

General

Warm (44 C) and cold (30 C) caloric responses were obtained from human subjects placed in different positions in the anteroposterior plane. The entire 360° range was tested in 30 steps. The caloric responses were recorded electronystagmographically (abbreviated ENG) and maximum speed-of-slow-component was used as the measure of caloric nystagmus "intensity"

Experimental subjects

Healthy male medical students, between the ages of 20 and 23 years, with no past history of neurological or otological disease, were used. Data from 12 subjects are included in this report. Some data were obtained from 4 additional subjects, but study of these subjects was terminated prematurely either because of unusually poor ENG records (one subject) or because of nausea and vomiting after the first few irrigations (3 subjects). Of the 12 subjects included 4 were left handed. From 3 of the 12 subjects, at least 2 caloric responses in all test positions (a complete revolution in 30 steps) were obtained. Data from the remainder of the subjects were used largely to confirm the face up-face-down difference observed with these 3 (see Table 1).

Procedure for positioning the subject

A Circo-electric bed (Stryker Corp.) which had been modified so that it would rotate through 360° was used to position the subject. In order to immobilize the subject's head a facepiece consisting of a metal frame covered with foam rubber was attached to the anterior frame of the bed and fitted firmly over the subject's face. Shoulder straps attached to the bed frame near the foot prevented the subject from sliding downward in the head-down position. A photograph of bed and subject in the "head down" position is shown in Fig. 1.

A 360° protractor with a plumb-bob attached to its axis was used to measure the position of the bed. The operation of this protractor is illustrated diagrammatically in Fig. 2. This diagram also serves to define the position nomenclature used in this report. As can be seen supine is designated 0°, standing 90°, prone, 180° and head down 270°.

It will be noted that only the position of the bed relative to the direction of gravity is directly measured. The position of the subject and particularly of the subject's head is not directly measured. At the beginning of each experimental run, the facepiece was positioned with the subject in the supine position. Care was taken to see that the head was level (usually slighted from forehead to chin). Nevertheless, different subjects assumed somewhat different head positions while in the supine position. Therefore

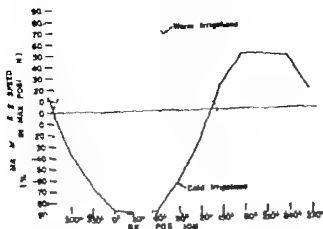


FIG. 7. Average warm and cold caloric responses in different bed positions. To obtain these plots, the data from each of the curves plotted in Figs. 5 and 6 were expressed as a per cent of the maximum loss in the curve (which usually occurred at 30° but sometimes occurred at 0°). These percentages were then averaged to obtain the composite plots also shown here.

In Fig. 7 are shown plots of warm and cold nystagmus intensity obtained by averaging together the data from the 5 subjects plotted in Figs. 5 and 6. Before averaging, all values in each curve were expressed as a per cent of the maximum intensity in the curve (usually occurring at 30° but occasionally occurring at 0°). These "composite" curves support and further emphasize the above findings and reveal the additional fact that if nystagmus intensities are expressed as a per cent of maximum, the warm and cold curves are symmetrical.

Further Study of the Reversal Point of the Caloric Nystagmus

One corollary of the observation that the face up responses cover a larger segment of the 360° arc than the face-down responses is that, in areas near the theoretical reversal point, the caloric irrigation must elicit a nystagmus which beats in the opposite direction to that predicted by the endolymph-flow theory.

In order to substantiate this conclusion, irrigations were done on 3 subjects while placed in positions near the reversal point and between the 30° increments routinely used. The following results were obtained: (1) The irrigation nearly always produced a nystagmus in one or the other direction so that even with careful adjustment of bed position, it was very difficult to obtain a true zero response. Thus the "neutral zone" of approximately 10° which was described by Behrman (1910) could not be demonstrated when the caloric nystagmus was recorded with eyes closed. (2) The responses in the vicinity of the zero point showed a great deal of

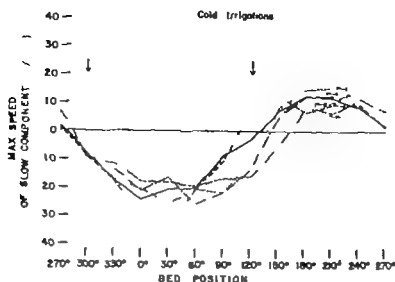


FIG. 5 Cold caloric responses in different bed positions. Included are all subjects from whom sufficient data was obtained to produce meaningful plots. Arrows indicate reversal points based on the fluid flow theory.

versus bed position obtained from all subjects tested in a sufficient number of positions to produce meaningful plots. Each point is an average of at least two values.

It can be seen that (1) The caloric responses in the face-up positions are consistently of greater intensity than the caloric responses in the face-down positions. (2) The "face up" responses cover a larger segment of the 360° arc than the face-down responses. (3) The curves appear to approximate a sine function. (4) The findings are similar for both hot or cold irrigations.

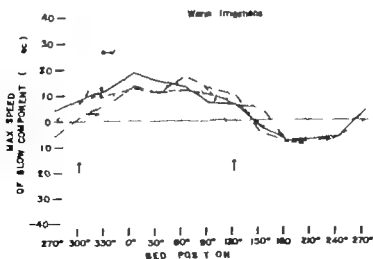


FIG. 6 Warm caloric responses in different bed positions from the same subject shown in Fig. 5.

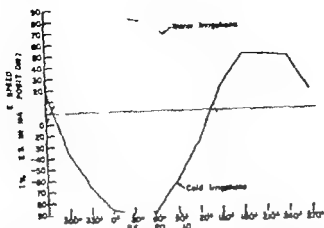


FIG. 7. Average warm and cold caloric responses in different head positions. To obtain these plots, the values from each of the curves plotted in Figs. 5 and 6 were expressed as per cent of the maximum value in the curve (which usually occurred at 30 but occasionally occurred at 0°). These percentages were then averaged to obtain the composite plot shown here.

In Fig. 7 are shown plots of warm and cold nystagmus intensity obtained by averaging together the data from the 5 subjects plotted in Figs. 5 and 6. Before averaging, all values in each curve were expressed as a per cent of the maximum intensity in the curve (usually occurring at 30° but occasionally occurring at 0°). These composite curves support and further emphasize the above findings and reveal the additional fact that if nystagmus intensities are expressed as a per cent of maximum, the warm and cold curves are symmetrical.

Fourth Study of the Reversal Point of the Caloric Nystagmus

One corollary of the observation that the face-up responses cover a larger segment of the 360° arc than the face-down responses is that, in an area near the theoretical reversal point, the caloric irrigation must elicit a nystagmus which beats in the opposite direction to that predicted by the caloric nystagmus theory.

In order to substantiate this conclusion, irrigations were done on 3 subjects while placed in positions near the reversal point and between the 30° increments routinely used. The following results were obtained: (1) The irrigation nearly always produced a nystagmus in one or the other direction so that, even with careful adjustment of head position, it was very difficult to obtain a true zero response. Thus the "neutral zone" of approximately 10° which was described by Behrman (1940) could not be demonstrated when the caloric nystagmus was recorded with eyes closed. (2) The responses in the vicinity of the zero point showed a great deal of

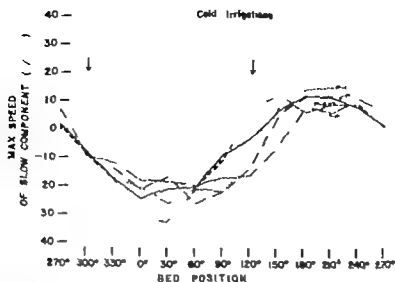


FIG. 5 Cold caloric responses in different bed positions. Included are all subjects from whom sufficient data was obtained to produce meaningful plots. Arrows indicate reversal points based on the fluid flow theory.

versus bed position obtained from all subjects tested in a sufficient number of positions to produce meaningful plots. Each point is an average of at least two values.

It can be seen that (1) The caloric responses in the face-up positions are consistently of greater intensity than the caloric responses in the face-down positions. (2) The "face-up" responses cover a larger segment of the 360 arc than the "face-down" responses. (3) The curves appear to approximate a sine function. (4) The findings are similar for both hot or cold irrigations.

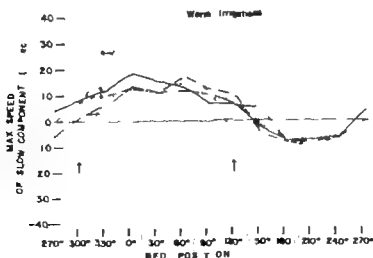


FIG. 6 Warm caloric responses in different bed positions from the same subjects shown in Fig. 5.

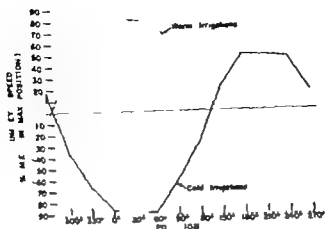


FIG. 7. A graph of warm and cold caloric responses in different body positions. To obtain these plots, the values from each of the curves plotted in Figs. 5 and 6 were expressed as per cent of the maximum value in the curve (which usually occurred at 30° but sometimes occurred at 0°). These percentages were then averaged to obtain the composite plots shown here.

In Fig. 7 are shown plots of warm and cold nystagmus intensity obtained by averaging together the data from the 3 subjects plotted in Figs. 5 and 6. Before averaging, all values in each curve were expressed as a per cent of the maximum intensity in the curve (usually occurring at 30° but occasionally occurring at 0°). These "composite" curves support and further emphasize the above findings and reveal the additional fact that if nystagmus intensities are expressed as a per cent of maximum the warm and cold curves are symmetrical.

Further Study of the Reversal Point of the Caloric Nystagmus

One corollary of the observation that the face-up responses cover a larger segment of the 360° arc than the face-down responses is that, in areas near the theoretical reversal point, the caloric irrigation must elicit nystagmus which beats in the opposite direction to that predicted by the endolymph-flow theory.

In order to substantiate this conclusion, irrigations were done on 3 subjects while placed in positions near the reversal point and between the 30° increment routinely used. The following results were obtained: (1) The irrigation nearly always produced a nystagmus in one or the other direction so that even with careful adjustment of bed position, it was very difficult to obtain a true zero response. Thus the "neutral zone" of approximately 10° which was described by Behrman (1940) could not be demonstrated when the caloric nystagmus was recorded with eyes closed. (2) The responses in the vicinity of the zero point showed a great deal of

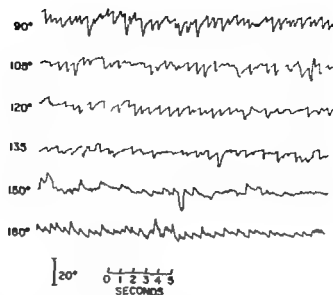


FIG. 8. Caloric responses near the reversal point. The subject is no. P1. Each record was taken from the period of maximum nystagmus intensity. Bed positions were varied in 15 increments instead of 30 as in Figs. 2 and 3. The left beating nystagmus at 135°—1 past the theoretical reversal point, is readily apparent.

variability and were markedly altered by relatively small changes in head position. It will be noted that both this and observation no. 1 are to be expected if the plot of body position versus caloric nystagmus is sinusoidal, since it is at the zero point that the sine curve is changing most rapidly. (3) In spite of the variability of the responses, when careful attention was paid to head position it was found possible to demonstrate a 'paradoxical' nystagmus in the vicinity of the reversal point. An example is shown in Fig. 8. The cold caloric responses from this subject (P1) were maximal in the 30° and 210° positions. Hence according to the endolymph flow theory the reversal point between the face-up and face-down responses ought to have been at 120°. As can be seen, a relatively strong left beating nystagmus is still present at 120° and persists 15° beyond, in the 135° position. The left beating caloric nystagmus elicited in the 135° position is thus 'paradoxical' in that it beats in a direction opposite to the nystagmus which would be elicited by endolymph flow.

Confirmation of the Difference Between Maximum Face-up and Face-down Intensities Using Data from all Subjects

In Table 1 are listed maximum caloric nystagmus intensities obtained in the face-up and face-down positions from all test subjects. Where available 30° and 210° positions are shown. In several cases only 0° and 180° positions were available, and these positions were therefore substituted in these instances.

In Table 2 is shown a comparison of the intensities of the face-up and

TABLE 1 Maximum caloric nystagmus intensities (degrees/sec) in the face-up and face-down positions

Subject	Cold irrigations			Warm irrigations		
	Face-up	Face-down	F.U. F.D.	Face-up	Face-down	F.U. F.D.
P 1	25.9	18.8	+10.3	18.0 ^a	7.0 ^a	+9.0
P 2	29.5	9.8	+10.7	15.5	8.3	+7.2
P 3	18.1	6.8	+11.5	11.2	8.5	+2.7
P 4	22.1	22.4	-1.3	—	—	—
P 5	18.4	12.7	5.7	12.5	8.5	+4.0
P 6	22.1	9.5 ^a	+22.7	—	—	—
P 7	40.5	31.1	9.4	28.0	18.0	+10.2
P 8	35.6 ^a	31.5 ^a	4.3	47.5	20.0 ^a	+27.5
P 10	37.5	9.5	28.0	31.2	10.8	+20.6
P 11	14.0	8.2	7.8	—	—	—
P 12	32.8	30.7	2.1	—	—	—
P 13	17.4 ^a	12.4	5.0	—	—	—

^a 0° and 180° positions. All others were taken from the 30° and 210° positions.

face-down responses listed in Table 1. As shown the face-up response was greater than the face-down response in all instances but one (the cold responses from subject P-4). However a second subject (P 12) showed face-up and face-down responses which differed by so little, relative to the absolute values of his nystagmus intensity that the responses must be considered not to differ significantly. Hence it must be concluded that, while the intensity of the face-up caloric response is usually greater than the intensity of the face-down response, this is not necessarily true in all individuals.

Evaluation of Possible Causes of the Face-up Versus Face-down Difference

(1) In artifact due to the effect of gravity on the direction of flow of the irrigating water

When the body is placed in different positions, the flow of the irrigating water in the ear canal will differ. For example in the face-up position the

TABLE 2

	Cold irrigations	Warm irrigations
Face-down Face-up	1	0
Face-up Face-down	11	7
Totals	12	7

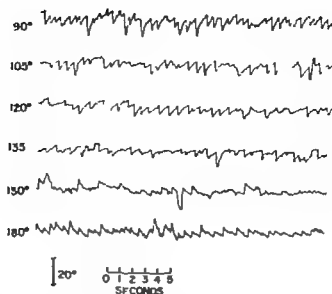


FIG. 8. Caloric responses near the reversal point. The subject is no P-L. Each record was taken from the period of maximum nystagmus intensity. Bed positions were varied in 15 increments instead of 30 as in Figs. 2 and 3. The left beating nystagmus at 135° 15 past the theoretical reversal point, is readily apparent.

variability and were markedly altered by relatively small changes in head position. It will be noted that both this and observation no. 1 are to be expected if the plot of body position versus caloric nystagmus is sinusoidal, since it is at the zero point that the sine curve is changing most rapidly. (3) In spite of the variability of the responses, when careful attention was paid to head position it was found possible to demonstrate a "paradoxical" nystagmus in the vicinity of the reversal point. An example is shown in Fig. 8. The cold caloric responses from this subject (P 1) were maximal in the 30° and 210° positions. Hence, according to the endolymph flow theory the reversal point between the face-up and face-down responses ought to have been at 120°. As can be seen a relatively strong left-beating nystagmus is still present at 120° and persists 15° beyond, in the 135° position. The left beating caloric nystagmus elicited in the 135° position is thus "paradoxical" in that it beats in a direction opposite to the nystagmus which would be elicited by endolymph flow.

Confirmation of the Difference Between Maximum Face-up and Face-down Intensities Using Data from all Subjects

In Table 1 are listed maximum caloric nystagmus intensities obtained in the face up and face-down positions from all test subjects. Where available 30° and 210° positions are shown. In several cases only 0° and 180° positions were available and these positions were therefore substituted in these instances.

In Table 2 is shown a comparison of the intensities of the face up and

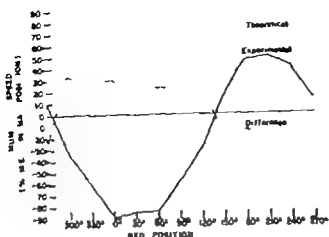


FIG. 9. Theoretical and experimental caloric-response versus bed-position curves. The "experimental" curve was obtained by erasing absolute values from the warm and cold curves shown in Fig. 7. Negativity and positivity were determined arbitrarily. The theoretical curve was obtained by taking the absolute differences between the 20 and 210° points on the experimental curve and dividing by two to obtain the 30° and 210° points on the theoretical curve. Zero values were taken at 120 and 300°. The "difference" curve was obtained by subtracting experimental from theoretical and arbitrarily designating enhancement of the theoretical response positive and "suppression" of the theoretical response as negative.

were determined by dividing by two the total distance between the experimentally obtained negative and positive peaks (thus expressing the assumption that the face-up response ought, theoretically to equal the face-down response).

Included in Fig. 9 is a plot of the difference between the theoretical and experimental curves, with positive arbitrarily designated as "enhancement" of the theoretical response and negative as "suppression" of the theoretical response. It will be noted that this difference curve appears essentially linear, being made non linear only by the fact that differences in the face-down positions were arbitrarily called negative and those in the face-up position arbitrarily called positive. The difference curve therefore substantiates the impression, obtained from inspection of the two curves, that the theoretical and experimental curves are parallel. This fact is still further emphasized by the demonstration in Fig. 10 that, if the baseline of the experimental curve is moved upward by an amount which will cause the positive maximums (at 210°) of the theoretical and experimental curves to coincide the theoretical and experimental curves appear to be essentially superimposable.

It would appear from comparison of the theoretical and experimental curves presented in Figs. 9 and 10 that the experimental caloric-response, bed-position curve is sinusoidal, in agreement with the endolymph-flow theory. However, in comparison with the theoretical curve the entire ex-

The caloric responses obtained in these two positions not only showed clear predominance of the face up response, but also showed no significant quantitative difference from the responses obtained with the subject in the bed. This experiment rules out the possibility that somatosensory input alone is responsible for the face-up versus face-down difference but does not rule out the possibility that neck proprioceptors and the somatosensory system work synergistically. If this is the case, however it seems likely that the otolith organs would also play a part. The question then becomes one of otolith (and/or other body position receptor systems) influence, and this is considered below.

(b) *Neck strain* Even though in the bed there was only minimal variation of the position of the head with respect to the body there was still a variation in the force applied to the subject's head which had to be resisted by muscular opposition. In order to evaluate the possibility that this "neck strain" may have been responsible for modifying the caloric response the following experiment was performed on 2 subjects. Caloric responses were obtained while the subject was in the sitting position. The experimenter applied backward neck strain by pressing backward against the subject's forehead and forward against the subject's back and having the subject resist this procedure. Forward neck strain was applied by pressing forward against the back of the head and backward against the chest. Both "forward" and backward neck strain was applied during the maximal caloric responses following both warm and cold irrigations. No significant change in the caloric nystagmus was produced. It was therefore concluded that neck strain did not play a part in modifying the caloric nystagmus.

DISCUSSION

According to the endolymph flow theory the caloric stimulus acts by changing the density of a part of the endolymph in the horizontal semi-circular canal thereby causing gravity to move this part of the fluid relative to the rest of the endolymph (i.e., the mechanism of convection-current formation). The acceleration applied to the portion of endolymph where density has been altered should be proportional to the force vector of gravity acting on the canal. The gravity force vector is, in turn, proportional to the sine of the angle made by the canal with the horizontal. Therefore, if the endolymph flow theory is valid, the plot of caloric nystagmus in intensity versus body position ought to be sinusoidal.

In order to determine whether or not this is the case a composite plot of the warm and cold curves shown in Fig. 7 was made and compared with a theoretical nystagmus-intensity versus body position curve. This comparison is illustrated in Figs. 9 and 10. In obtaining the theoretical curve (dashed line) the maximum and minimum were assumed to occur at 30° and 210°. The amounts of the theoretical maximum and minimum

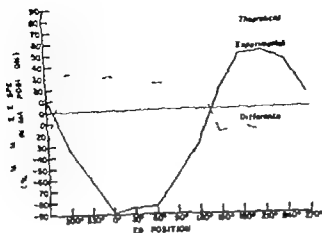


FIG. 8. Theoretical and experimental caloric-response versus bed-position curve. The "experimental" curve was obtained by averaging absolute values from the warm and cold curves shown in Fig. 7. Negativity and positivity were determined arbitrarily. The theoretical curve was obtained by taking the absolute difference between the 30° and 210° points on the experimental curve and dividing by 2 to obtain the 30° and 210° points on the theoretical curve. Zero values were taken at 120° and 300°. The difference curve was obtained by subtracting experimental from theoretical and arbitrarily designating enhancement of the theoretical response as positive and "suppression" of the theoretical response as negative.

were determined by dividing by two the total distance between the experimentally obtained negative and positive peaks (thus expressing the assumption that the face-up response ought, theoretically, to equal the face-down response).

Included in Fig. 9 is a plot of the difference between the theoretical and experimental curves, with positive arbitrarily designated as "enhancement" of the theoretical response and negative as "suppression" of the theoretical response. It will be noted that this difference curve appears essentially linear, being made non-linear only by the fact that differences in the face-down positions were arbitrarily called negative and those in the face-up positions arbitrarily called positive. The difference curve therefore substantiates the impression, obtained from inspection of the two curves, that the theoretical and experimental curves are parallel. This fact is still further emphasized by the demonstration in Fig. 10 that, if the baseline of the experimental curve is moved upward by an amount which will cause the positive maximums (at 210°) of the theoretical and experimental curves to coincide, the theoretical and experimental curves appear to be essentially superimposable.

It would appear from comparison of the theoretical and experimental curves presented in Figs. 9 and 10, that the experimental caloric response, bed-position curve is sinusoidal, in agreement with the endolymph-flow theory. However, in comparison with the theoretical curve, the entire ex-

of body position is added to the caloric nystagmus. In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations.

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals. Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 b). A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922; Fujimori, 1924; Gernandt, 1949). Neither of these "non-convective" caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down.

Jongkees (1948 b) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the "direct-effect" hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal. This has been measured by Cawthorne & Cobb (1954) at 0.15 C to 1.6 C, with a mean of 0.67 C for 30 C irrigations and at 0.5 C to 1.6 C, with a mean of 0.8 C, for 44 C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus. In this series of experiments, the cat was the experimental animal. The thermal stimulus was applied with a "thermoelectric cold probe" whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window. It was observed that the amplitude of the click action potential increased with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15 C of body temperature. Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5 C. At 2 C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together. Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithelium were significantly smaller.

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus.

Also arguing in favor of a direct end-organ effect producing the "secondary response" postulated to modify the primary endolymph flow response is the fact that, if the direct effect on the vestibular organ were analogous to the direct effect on the cochlea, the postulated secondary response would be in the appropriate direction. Thus, warming would be expected to increase neural discharge hence would produce a nystagmus beating toward the irrigated ear (regardless of body position) and would, therefore add to the face-up response and subtract from the face-down response. Conversely cooling, by reducing neural discharge, would elicit a nystagmus beating away from the irrigated ear and this response would also add to the face-up response and subtract from the face-down response.

Thus, it appears that the most convincing of the several possible explanations of the shift of the caloric response, head position curve from the values expected from the endolymph-flow theory is that a direct effect of the thermal stimulus on the vestibular end organ is superimposed on the endolymph flow effect.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben kalorisch Reaktionen von 12 normalen Versuchspersonen (die mit einem Drehstuhle in verschiedenen Lagen in der Sagittalebene gestellt wurden) erhalten. Der ganze 360°-Bereich der Positionen wurde in Stufen von 30° geteilt. Der Nystagmus wurde durch elektrische Methoden registriert. Die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase wurde als Intensität verwendet. Als man die Erfahrungskurve der Nystagmus-Intensität gegen die Lage des Körpers mit einer theoretischen Kurve auf die Endolymph-Fluss-Theorie gegründet ist verglich, fand man in jeder Lage eine (bei unveränderlicher Quantität) Vergrößerung der Gesicht-aufwärts-Reaktionen und auch eine (bei unveränderlicher Quantität) Verminderung der Gesicht-aufwärts-Reaktionen. Bei der neutralen Lage ergab sich eine durchschnittliche Reaktion, die gegenüber der horizontalen Richtung verlor. Die Ergebnisse können durch eine untergeordnete addierte kalorische Reaktion (die bei Lage des Körpers nicht beeinflusst ist) benutzt werden. Diese Erklärung ist aber bis jetzt nicht bestätigt.

REFERENCES

- BAIRD, A. M., 1942. On the meaning of the method logy for the stimulation of the vestibular apparatus. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 122.
- BAIRD, A. M., 1944. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohrs reflektierten "gebildeten" rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. *Möchr. Arch.* 16: 193.
- LENA, A. W., 1910. The Indifferenzlagen und Nystagmusgeheile. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 48.
- LENA, A. W. and BOO, A. M., 1948. Interaction of linear and angular accelerations on caloric responses I. *Ann. A. Resp. Med.*, 37: 144.
- PERMANN, M., 1941. Studies of positional nystagmus in the human centrifuge. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 3: ppl. 163.

of body position is added to the caloric nystagmus. In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations.

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals. Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 b). A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922; Fujimori, 1924; Gerandi, 1949). Neither of these 'non-convective' caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down.

Jongkees (1948 b) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane, or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the direct-effect hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal. This has been measured by Cawthorne & Cobb (1954) at 0.15°C to 1.0°C, with a mean of 0.67°C for 30°C irrigations and at 0.5°C to 1.0°C, with a mean of 0.8°C, for 44°C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus. In this series of experiments, the cat was the experimental animal. The thermal stimulus was applied with a "thermoelectric cold probe" whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window. It was observed that the amplitude of the click action potential increased with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15°C of body temperature. Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5°C. At 2°C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude, but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together. Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window, it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithelium were significantly smaller.

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus.

Also arguing in fa or of a direct end-organ effect producing the "secondary response" postulated to modify the primary endolymph-flow response is the fact that, if the direct effect on the vestibular organ were analogous to the direct effect on the cochlea, the postulated secondary response would be in the appropriate direction. Thus, warming would be expected to increase neural discharge hence would produce a nystagmus beating toward the irrigated ear (regardless of body position) and would, therefore add to the face-up response and subtract from the face-down response. Conversely cooling, by reducing neural discharge, would elicit a nystagmus beating away from the irrigated ear and this response would also add to the face-up response and subtract from the face-down response.

Thus, it appears that the most convincing of the several possible explanations of the shift of the caloric-response bed position curve from the values expected from the endolymph-flow theory is that a direct effect of the thermal stimulus on the vestibular end organ is superimposed on the endolymph flow effect.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben kalorische Reaktionen von 12 normalen Versuchspersonen (die mit 11 in ein Drehbett in verschiedenen Lagen in der Sagittalebene gestellt wurden) erhalten. Der ganze 360°-Bereich der Position α wurde in Stufen von 30° getestet. Der Nystagmus wurde durch elektrische Methoden registriert. Die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase wurde als Intensität verwendet. Als man die Erfahrungskurve der Nystagmus-Intensität gegen die Lage des Körpers mit einer theoretischen Kurve die auf die Endolymph-Fluss-Theorie gegründet ist, verglich, fand man in jeder Lage eine (bei unveränderlicher Quantität) Vergrößerung der Gesicht-aufwärts-Reaktionen und auch eine (bei unveränderlicher Quantität) Verminderung der Gesicht-aufwärts-Reaktion α . Bei der neutralen Lage ergab sich eine durchschnittliche Reaktion die gegenüber der theoretischen Richtung erlieft. Die Ergebnisse können durch eine untergeordnete direkte kalorische Reaktion (die bei Lage des Körpers nicht beeinflusst ist) bewirkt werden. Diese Erklärung ist aber bis jetzt nicht bestätigt.

REFERENCES

- ANSLAN, H. 1955 On the meaning of the methodology for the stimulation of the vestibular apparatus. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 51 pp 122.
- BILAU, R. 1906 Untersuchungen über den aus Vestibularapparat des Ohres reflektierten irregulären rhythmischen Nystagmus und seine Regel Herabsetzungen. *Arch. f. Otol.* 11, 10 193.
- DE BARRE, W. 1910 Über Indifferenzlage und Nystagmusgebiete. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 48.
- DEAN, A. J. and BOON, M. A. 1966 Interaction of linear and angular accelerations on vestibular receptors. *man. A. resp. Med.* 37 144.
- DEAN, M. 1961 Studies of positional nystagmus in the human control group. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 165.

of body position is added to the caloric nystagmus. In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations.

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals. Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 b). A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922; Fujimori, 1924; Gerhardt, 1949). Neither of these "non-convective" caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down.

Jongkees (1948 b) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the direct-effect hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal. This has been measured by Cawthorne & Cobb (1954) at 0.15 C to 1.0 C, with a mean of 0.67 C for 30 C irrigations and at 0.5 C to 1.0 C, with a mean of 0.8 C, for 44 C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus. In this series of experiments, the cat was the experimental animal. The thermal stimulus was applied with a "thermoelectric cold probe" whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window. It was observed that the amplitude of the click action potential increased with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15 C of body temperature. Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5 C. At 2 C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together. Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithellum were significantly smaller.

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus.

Also arguing in favor of a direct end-organ effect producing the "secondary response" postulated to modify the primary endolymph-flow response is the fact that, if the direct effect on the vestibular organ were analogous to the direct effect on the cochlea, the postulated secondary response would be in the appropriate direction. Thus, warming would be expected to increase neural discharge hence would produce a nystagmus beating toward the irrigated ear (regardless of body position) and would therefore, add to the face-up response and subtract from the face-down response. Conversely cooling, by reducing neural discharge would elicit a nystagmus beating away from the irrigated ear and this response would also add to the face-up response and subtract from the face-down response.

Thus, it appears that the most convincing of the several possible explanations of the shift of the caloric-response, bed position curve from the values expected from the endolymph-flow theory is that a direct effect of the thermal stimulus on the vestibular end organ is superimposed on the endolymph-flow effect.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben kalorische Reaktionen von 11 normalen Versuchspersonen (die mit 1 f eines Drehbalkens in verschiedenen Lagen in der Sagittalebene gestillt wurden) erhalten. Der ganze 360°-Bereich der Positionen wurde in Stufen von 30° getestet. Der Nystagmus wurde durch elektrische Methoden registriert. Die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase wurde als Intensität verwendet. Als man die Erfahrungskurve der Nystagmus-Intensität gegen die Lage des Kopfes mit einer theoretischen Kurve, die auf die Endolymph-Fluss-Theorie gegründet ist, verglich, fand man in jeder Lage eine (bei unveränderlicher Quantität) Vergrößerung der "Gesicht-aufwärts" Reaktionen und auch eine (bei unveränderlicher Quantität) Verminderung der "Gesicht-aufwärts" Reaktionen. Bei der neutralen Lage ergab sich eine durchschnittliche Reaktion, die gegenüber der theoretischen Richtung verläuft. Die Ergebnisse können durch eine untergeordnete "direkte" kalorische Reaktion (die bei Lage des Körpers nicht beeinflusst ist) bewahrt werden. Diese Erklärung ist aber bis jetzt nicht bestätigt.

REFERENCES

- ARMAN, M. 1935 On the revision of the methodology for the stimulation of the caloric apparatus. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 127.
 KIL, T. H. 1906 Untersuchung über den von Vestibularapparat des Ohrs reflektierten regulierten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. *Mochr. Abhandl.* 48: 193.
 DE DEKOR, W. 1940 Über Indifferenzlagen und Nystagmus hyst. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 46.
 DENNIS, L. J. and BOOTS, M. A. 1966 Interaction of linear and angular accelerations on ocular receptors in man. *Aerospace Med.* 37: 144.
 DEMMEYER, M. 1903 Stills of positional nystagmus in the human centrifuge. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 165.

of body position is added to the caloric nystagmus. In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations.

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals. Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 *b*). A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922; Fujimori, 1924; Gernandt, 1949). Neither of these "non-convective" caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down.

Jongkees (1948 *b*) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the "direct-effect" hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal. This has been measured by Cawthorne & Cobb (1951) at 0.15 C to 1.0 C, with a mean of 0.67 C for 30 C irrigations and at 0.5 C to 1.0 C, with a mean of 0.8 C, for 44 C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus. In this series of experiments, the cat was the experimental animal. The thermal stimulus was applied with a "thermoelectric cold probe" whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window. It was observed that the amplitude of the click action potential increased with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15 C of body temperature. Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5 C. At 2 C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude, but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together. Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window, it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithelium were significantly smaller.

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus.

HERPES ZOSTER AURIS ASSOCIATED WITH FACIAL NERVE PALSY AND AUDITORY NERVE SYMPTOMS

A Case Report with Histopathological Findings

B BLACKLEY I. FRIEDMAN and I WRIGHT

London, England

*From the Department of Pathology The Institute of Laryngology and Otology
University of London*

A typical case of herpes zoster auris is described. Sections of the temporal bone of the clinically affected side show extensive lymphocytic or round cell infiltration of the facial nerve throughout its length and of the auditory nerve. There is considerable perivascular cuffing by lymphocytes in the nodules, in the perineural tissue of the facial nerve, the chorda tympani and the skin of the external auditory meatus.

The vestibular spiral and geniculate ganglia contain numerous normal-looking neurones, although there is scattered lymphocytic infiltration of the surrounding nerve tissue. There are no necrotic changes in the ganglia. This case is in complete accordance with the main histopathological findings in four cases previously described: there is profuse and widespread lymphocytic infiltration in the facial nerve. This is in striking contrast to the microscopical findings in Bell's palsy.

The syndrome bearing Ramsay Hunt's name is based on a more extensive lesion of the facial nerve and other nerves and parts of the central nervous system than is implied by the somewhat misleading term genicual ganglionitis. It is essential that patients suffering from herpes zoster auris—for which the term "cephalic zoster" is considered to be more appropriate—one—should be fully examined including lumbar puncture and that in fatal cases, the brain and spinal cord should be obtained if possible for histopathological analysis.

Herpes zoster (herpes from herpein to creep, zoster a sword belt) zona or shingles never presents a difficult diagnosis. Its aetiology and to some extent pathology particularly of cephalic zoster have been considered obscure.

The paucity of histopathological reports prompts us to describe the findings in the temporal bones of a woman who died of carbon monoxide poisoning following intractable tinnitus caused by a severe attack of herpes zoster auris with facial palsy.

It might be useful first to survey our knowledge of the aetiology of herpes

- BORRIS, G. V. T. 1922: Studies on normal caloric nystagmus. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 4: 8.
- CARTWRIGHT, T. E., and COLE, W. A. 1954: Temperature changes in the perilymph space in response to caloric stimulation in man. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 43: 530.
- COATS, A. C., 1963: Temperature effect on the peripheral auditory apparatus. *Science* 150: 1481.
- 1966: Directional preponderance and spontaneous nystagmus as observed in the electronystagmographic examination. *Ann Otol* 75: 1135.
- FREDRICKSON, J. M., SCHWARTZ, D. and KORNHUBER, H. H. 1966: Convergence and interaction of vestibular and deep somatic afferent upon neurons in the vestibular nuclei of the cat. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 81: 168.
- FULMORE, E. 1924: A new investigation on the occurrence of the caloric reaction of the labyrinth. *Wien Wochr* 30: 885.
- GERMANN, B. E. 1949: Response of mammalian vestibular neurons to horizontal rotation and caloric stimulation. *J. Neurophysiol* 12: 173.
- 1959: Vestibular mechanisms. In *Handbook of Physiology* Sect. I, Neurophysiology Vol. I, p. 49. Field, J. (ed.) Williams and Wilkins, Baltimore.
- HALLPIKE, C. S. 1956: The caloric tests. *J. Laryng* 70: 15.
- JONGKERS, L. B. W. 1948a: Value of the caloric test of the labyrinth. *Arch Otolaryng* (Chi.) 48: 402.
- 1948b: Origin of the caloric reaction of the labyrinth. *Arch Otolaryng* (Chi.) 48: 645.
- LANZBERG, M. P., GUEDRY, F. E., and GRAYBIEL, A. 1963: Effect of hanging resultant linear acceleration relative to the subject on nystagmus generated by a angular acceleration. *Aero space Med* 36: 456.
- MCHALLY, W. J., STUART, E. A., JAMIESON, J. S. and GULTON, G. 1947: Some experiments with caloric stimulation of the human labyrinth to study the relative values of ampullo-petal and ampullo-fugal endolymphatic flow (Ewald's law). *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng* 52: 513.
- NOVURA, J., GACEK, R. R. and BALOGH, I. 1963: Effluent innervation of the human labyrinth. *Acta Otolaryng* (Chi.) 81: 335.
- OWADA, K., and OKUBO, K. 1963: The otolith reaction in nystagmus by caloric stimulation. *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl. 179.
- ROSSI, G. and CONTESINA, G. 1963: The efferent innervation of the inner ear. A historical bibliographical survey. *Laryngoscope* 73: 212.

A. C. Coats, M.D. Dept. of Physiology
Baylor University College of Medicine
Houston, Texas, U.S.A.

Received November 9 1966

HERPES ZOSTER AURIS ASSOCIATED WITH FACIAL NERVE PALSY AND AUDITORY NERVE SYMPTOMS

A Case Report with Histopathological Findings

B. BLACKLEY, J. FRIEDMAN and L. WRIGHT

London, England

*From the Department of Pathology, The Institute of Laryngology and Otolaryngology,
University of London*

A typical case of herpes zoster is described. Sections of the temporal bone of the clinically affected side show extensive lymphocytic or round cell infiltration of the facial nerve throughout its length and of the auditory nerve. There is considerable perivascular cuffing by lymphocytes in the modiolus, in the perineural tissue of the facial nerve (chorda tympani) and the skin of the external auditory meatus.

The vestibular spiral and geniculate ganglia contain numerous normal-looking neurones, although there is scattered lymphocytic infiltration of the surrounding stroma. There are no necrotic changes in the ganglia. This case is in complete accordance with the main histopathological findings in four cases previously described: there is profuse and widespread lymphocytic infiltration in the facial nerve. This is in striking contrast to the microscopical findings in Bell's palsy.

The syndrome bearing Ramsay Hunt's name is based on a more extensive lesion of the facial nerve and other nerves and parts of the central nervous system than is implied by the somewhat misleading term geniculate ganglionitis. It is essential that patients suffering from herpes zoster auris—for which the term "cephalic zoster" is considered to be more appropriate—one should be fully examined including lumbar puncture and that in fatal cases, the brain and spinal cord should be obtained, if possible for histopathological analysis.

Herpes zoster (herpes from herpes to creep, zoster a sword belt) zone or shingles never presents a difficult diagnosis. Its aetiology and to some extent pathology particularly of cephalic zoster have been considered obscure.

The paucity of histopathological reports prompts us to describe the findings in the temporal bones of a woman who died of carbon monoxide poisoning following intractable thrombus caused by a severe attack of herpes zoster auris with facial palsy.

It might be useful first to survey our knowledge of the aetiology of herpes

zoster and the pathology of spinal and cephalic zoster and to summarize the pathological findings in the five cases of herpes zoster auris available from the literature

Aetiology and Virology

That a relationship existed between chickenpox and shingles has been clear for well over a century the nature of the relationship suggested by transmission of chickenpox from patients suffering from shingles has been obscured by the occasional appearance of shingles shortly after contact with a case of chickenpox or during an epidemic. Search for an infective agent was unrewarding as the vesicle fluid was bacteriologically sterile.

As long ago as 1880 Pfeiffer noted some eosinophilic inclusion bodies in cells from the base of the vesicles he concluded that they might represent protozoa Others thought they were degenerative. Pfeiffer also recorded that lymph nodes draining an affected area showed marked round cell infiltration in spite of the absence of bacteria Actual identity of the chickenpox and shingles viruses was not recognised until 1954 (Weller & Coons) though common antigen detection by complement fixing antibodies was recognised by Netter and Urbain in 1926 Weller & Stoddard (1952) succeeded in growing the varicella virus in a tissue culture system and Weller & Coons (1954) showed that the virus was the same whether it came from a case of varicella or a case of zoster

We now accept that the varicella zoster virus is one of the pox viruses. It is a DNA virus, and is intracellular taking icosahedral form the capsid including 162 hollow capsomeres (Almeida, Howatson & Williams, 1962) The average diameter of a mature virion is 20 μ . In tissue culture the characteristic cytopathic effect is seen after one week and is maximal by three weeks multinucleated giant cells and intranuclear eosinophilic inclusion bodies may be seen.

We may now accept the theory of latent varicella virus, lying dormant in the dorsal ganglion cell and non infective it is not able to multiply and further the circulating immune varicella antibodies would inhibit it if it did so

Hope Simpson (1965) suggest that herpes zoster is a spontaneous manifestation of latent varicella infection and may be described as "an opportunistic infection" Following the primary infection (chickenpox) virus becomes latent in the sensory ganglia, where it can be reactivated from tissue to tissue (herpes zoster) Herpes zoster then represents an adaptation enabling varicella virus to survive for long periods, even without a continuous supply of persons susceptible to chickenpox

In contrast to the infective virus, which is intensely irritant and rapidly multiplying the form of the virus is not infectious, is non irritant and it does not multiply It remains harmless within the neuronal nucleus, and because neurones do not replicate neither does the latent virus. But the

virus may regain infectiousness perhaps on the death of the neurones, perhaps when surrounded by new neighbour cells.

Hope-Simpson (1965) has shown the likelihood of activation of the virus by damage of the dorsal root neurone at a time when circulating neutralising antibody is low. This theory of the reactivation of latent virus will also account for zoster appearing more commonly in areas where the original chickenpox rash was thickest, and for the phenomenon of second or even third attacks of zoster affecting the same segment.

As cephalic zoster like spinal zoster increases with age and with death of nerve cells where the virus is latent, we may find the vascular changes of old age sufficient to cause cranial nerve nuclear damage.

Pathology of Spinal Zoster

Bright (1831) noted that the area of the eruption corresponded with the distribution of spinal nerves. The pathology was confirmed at autopsy by von Bärensprung (1862) who found destruction of the dorsal root of the relevant nerve. Head & Campbell (1900) described the histopathology in detail of spinal cord, roots, dorsal ganglia, spinal nerves and brain stem in 21 cases. This series, which ranges from 9 to 90 days between the appearance of the eruption and death provides a complete picture of the disease: the chief finding was haemorrhagic necrosis of all parts of the dorsal root ganglion. Round cell infiltration was found in the ganglia as early as the 9th day and was still detectable at 150 days. Within the cord, degeneration of some fibres in the posterior columns was not uncommon. It was found as early as the 9th day and maximal changes were found in a case dying at 14 days. The number of segments showing posterior columnar changes appeared to vary with the site of the lesion. In the dorsal horn of the affected segment neuronal damage was detected, and sometimes was extensive enough to justify an old term for herpes zoster "posterior poliomyelitis". Actual anterior horn cell damage has been described and regarded as an extension of the inflammatory process within the cord. Clinically motor paralysis is uncommon though not rare and usually involves the same segment of the cord (Bellavitis, 1931; Taterka & O'Sullivan, 1943). Myelitis and encephalomyelitis of all degrees of severity have been recorded (for full bibliography see—Rose, Brett & Durston, 1964) including hemimyelitis (Ghislanzoni, 1926). In spinal herpes zoster cerebrospinal fluid is not commonly examined: published reports suggest that the cell count is usually raised, and that the cells are lymphocytes.

Cephalic Zoster

Unlike spinal zoster the pathology of cephalic zoster has not been so thoroughly investigated. Two cases autopsied by Head & Campbell (1900) involved the Gasserian ganglion. The main findings in the maxillary case were that the lesion in the ganglion corresponded with the site of the

zoster and the pathology of spinal and cephalic zoster and to summarise the pathological findings in the five cases of herpes zoster auris available from the literature

Aetiology and Virology

That a relationship existed between chickenpox and shingles has been clear for well over a century the nature of the relationship suggested by transmission of chickenpox from patients suffering from shingles has been obscured by the occasional appearance of shingles shortly after contact with a case of chickenpox or during an epidemic Search for an infective agent was unrewarding as the vesicle fluid was bacteriologically sterile.

As long ago as 1889 Pfeiffer noted some eosinophilic inclusion bodies in cells from the base of the vesicles he concluded that they might represent protozoa Others thought they were degenerative Pfeiffer also recorded that lymph nodes draining an affected area showed marked round cell infiltration in spite of the absence of bacteria Actual identity of the chicken pox and shingles viruses was not recognised until 1954 (Weller & Coons) though common antigen detection by complement fixing antibodies was recognised by Netter and Urbain in 1926 Weller & Stoddard (1952) succeeded in growing the varicella virus in a tissue culture system and Weller & Coons (1954) showed that the virus was the same whether it came from a case of varicella or a case of zoster

We now accept that the varicella zoster virus is one of the pox viruses. It is a DNA virus, and is intracellular taking icosahedral form the capsid including 162 hollow capsomeres (Almeida Howatson & Williams, 1962) The average diameter of a mature virion is 20 m μ In tissue culture the characteristic cytopathic effect is seen after one week and is maximal by three weeks multinucleated giant cells and intranuclear eosinophilic inclusion bodies may be seen

We may now accept the theory of latent varicella virus, lying dormant in the dorsal ganglion cell and non infective it is not able to multiply and further the circulating immune varicella antibodies would inhibit it if it did so

Hope Simpson (1905) suggest that herpes zoster is a spontaneous manifestation of latent varicella infection and may be described as "an opportunistic infection" Following the primary infection (chickenpox) virus becomes latent in the sensory ganglia, where it can be reactivated from tissue to tissue (herpes zoster) Herpes zoster then represents an adaptation enabling varicella virus to survive for long periods, even without a continuous supply of persons susceptible to chickenpox

In contrast to the infective virus, which is intensely irritant and rapidly multiplying the form of the virus is not infectious, is non irritant and it does not multiply It remains harmless within the neuronal nucleus, and because neurones do not replicate neither does the latent virus. But the

virus may regain infectiousness perhaps on the death of the neurones, perhaps when surrounded by new neighbour cells.

Hope-Simpson (1965) has shown the likelihood of activation of the virus by damage of the dorsal root neurone at a time when circulating neutralising antibody is low. This theory of the reactivation of latent virus will also account for zoster appearing more commonly in areas where the original chickenpox rash was thickest, and for the phenomenon of second or even third attacks of zoster affecting the same segment.

As cephalic zoster like spinal zoster increases with age and with death of nerve cells where the virus is latent we may find the vascular changes of old age sufficient to cause cranial nerve nuclear damage.

Pathology of Spinal Zoster

Bright (1831) noted that the area of the eruption corresponded with the distribution of spinal nerves. The pathology was confirmed at autopsy by von Bärensprung (1862) who found destruction of the dorsal root of the relevant nerve. Head & Campbell (1900) described the histopathology in detail of spinal cord, roots, dorsal ganglia, spinal nerves and brain stem in 21 cases. This series, which ranges from 9 to 90 days between the appearance of the eruption and death provides a complete picture of the disease. The chief finding was haemorrhagic necrosis of all parts of the dorsal root ganglion. Round cell infiltration was found in the ganglia as early as the 9th day and was still detectable at 100 days. Within the cord, degeneration of some fibres in the posterior columns was not uncommon. It was found as early as the 9th day and maximal changes were found in a case dying at 14 days. The number of segments showing posterior column changes appeared to vary with the site of the lesion. In the dorsal horn of the affected segment neuronal damage was detected, and sometimes was extensive enough to justify an old term for herpes zoster "posterior poliomyelitis". Actual anterior horn cell damage has been described and regarded as an extension of the inflammatory process within the cord. Clinically motor paralysis is uncommon though not rare, and usually involves the same segment of the cord (Bellavitis, 1931; Taterka & O'Sullivan, 1942). Myelitis and encephalomyelitis of all degrees of severity have been recorded (for full bibliography see—Rose, Brett & Burston, 1964) including hemimyelitis (Ghialanconi, 1926). In spinal herpes zoster cerebrospinal fluid is not commonly examined. Published reports suggest that the cell count is usually raised, and that the cells are lymphocytes.

Cephalic Zoster

Unlike spinal zoster the pathology of cephalic zoster has not been so thoroughly investigated. Two cases autopsied by Head & Campbell (1900) involved the Gasserian ganglion. The main findings in the maxillary case were that the lesion in the ganglion corresponded with the site of the

eruption and some degeneration was detected in the sensory root of the trigeminal nerve and through the pons, in ascending rami but not in the motor rami and in the medulla as far back as the glossopharyngeal nerve nucleus and not far from the facial nerve root. Evidence of degeneration was also detected as far back at least as the first cervical root. In their case of ophthalmic herpes, degeneration and sclerosis were confined to the ophthalmic division of the ganglion and the nerve root and were found in the nucleus or medulla or in the upper cervical cord.

No case of facial nerve palsy associated with herpes zoster of the external ear occurs in Head and Campbell's series. Rose *et al* point out that Ebstein had described such a case in 1895 and had concluded it was an encephalomyelitis because herpes occipitocollaris was associated with a lower motor neurone lesion of the facial nerve and loss of taste in the anterior two-thirds of the tongue on the same side (recovery ensued).

Ramsay Hunt's (1907, 1908, 1909^a and ^b 1910) interest in this syndrome, later to be known by his name, lay in the unusual association of the motor nerve paralysis with a herpetic eruption. He published in 1907 a case similar to Ebstein's (1895) with post mortem findings and histology. The areas of the eruption had been occipital, cervical, the lower part of the face and the external ear. Taste and hearing were unaffected, but a lower motor neurone lesion of the facial nerve was present on the same side. Eighty-seven days after this eruption the patient died of tuberculous pneumonia, and a detailed post mortem examination was made.

Dissection of the affected facial nerve showed inflammation and swelling at the genu which is the site of the neurones of only the taste fibres of the chorda tympani and greater superficial petrosal nerves, and lies within the temporal bone below the junction of the motor and sensory roots of the facial nerve. Dissection of the dorsal roots and ganglia of the cervical cord showed that the third ganglion was destroyed and some degeneration was present in the first and second ganglia. Histology showed that the third dorsal root was also degenerated and sclerosed. Degenerative changes were present in the medial side of the posterior horn and adjacent white matter in the first three cervical segments. A large number of fibres of the facial sensory nerve root were degenerated. The infratemporal part of the facial nerve showed some loss of continuity of myelin sheaths, but no myelin droplets or granule cells. The tissue removed as the geniculate ganglion was not found when Hunt came to examine the sections.

The only other cases of Ramsay Hunt syndrome for which histopathology has been described are those of Maybaum & Druss (1934), Denny Brown, Adams & Fitzgerald (1944), Flindley (1952) and Goldberg, Möller, Olsen & Kettel (1950). These authors have been concerned with evidence for Ramsay Hunt's hypothesis of the facial motor nerve palsy due to pressure from a swollen geniculate ganglion within the temporal bone. None has had such complete material available as had Ramsay Hunt.

TABLE 1 Principal pathological and clinical findings of six reported cases of herpes zoster auris

Case	Year	Sex	Age	VIIIth nerv	Geniculate ganglion	VIIIth nerv	Clinical findings
May-Hunt	1907	M	48	Inflammation and swelling of the geniculate area	Missing	—	Herpetic eruption: occipital and cervical areas, lower part of face and external ear. Taste and hearing normal, lower motor neurone lesion of VIIIth nerve. Died 87 days after eruption of tuberculous pneumonia
Johnson & Davis	1931	M	81	Some lymphocytes, plasma cells and eosinophils in the nerv near the geniculate ganglion	The neurones of the geniculate ganglion are degenerated	Neurovascular infiltration	Herpetic eruption of pinna and tympanum followed by VIIIth nerv palsy. Died some weeks later. Polyarteritis nodosa—bilateral suprarenal, labryrinthitis and sclerosis
May-Bruns, Adams & Fitzgerald	1914	M	63	Patchy lymphocytic infiltration the nerv and above and below the geniculate ganglion	Apparently normal	—	Herpetic eruption: occipital and cervical areas, face and external ear. Died 64 days after eruption. C.S.F. 89 cells per cmm. Degeneration of dorsal root ganglia
Waller	1902	M	52	Scattered plasma cells and lymphocytic infiltration	Scattered plasma cells and lymphocytes throughout the ganglion. Some neurones show cytoplasmic shrinkage and nuclear pyknosis. Perinuclear changes near the geniculate ganglion	—	Herpetic eruption of external auditory meatus and pinna with facial palsy. Died of peritonitis three months after eruption
McClary-Waller, Ochs & Hutton	1909	F	78	Complete demyelination (intratympanic part). Diffuse round cell infiltration	A few lymphocytes, no necrosis. A few neurones slightly shrunken and degenerated and pyknotic	—	Herpetic eruption of pinna and external auditory meatus. Facial palsy—deafness. Died of pulmonary embolism six weeks after admission
Blacker, Ford, Jones & Wright	1947	F	66	Diffuse round cell infiltration and perivascular cuffing	Mainly cell preserved neurones, also accumulated and shrunken neurones	Diffuse and perivascular round cell infiltration in the nodulus and saccular ganglion	Herpetic eruption of right pinna. Right facial palsy, tinnitus and deafness. Died 214 days from the onset of the eruption—suffering from intractable tinnitus—of carbon monoxide poisoning

eruption and some degeneration was detected in the sensory root of the trigeminal nerve and through the pons, in ascending rami but not in the motor rami, and in the medulla as far back as the glossopharyngeal nerve nucleus and not far from the facial nerve root. Evidence of degeneration was also detected as far back at least as the first cervical root. In their case of ophthalmic herpes, degeneration and sclerosis were confined to the ophthalmic division of the ganglion and the nerve root, and were found in the nucleus or medulla or in the upper cervical cord.

No case of facial nerve palsy associated with herpes zoster of the external ear occurs in Head and Campbell's series. Rose *et al* point out that Ebslein had described such a case in 1895 and had concluded it was an encephalomyelitis because herpes occipitocollaris was associated with a lower motor neurone lesion of the facial nerve and loss of taste in the anterior two-thirds of the tongue on the same side (recovery ensued).

Ramsay Hunt's (1907, 1908, 1900 a and b, 1910) interest in this syndrome later to be known by his name, lay in the unusual association of the motor nerve paralysis with a herpetic eruption. He published in 1907 a case similar to Ebslein's (1895) with post mortem findings and histology. The areas of the eruption had been occipital, cervical, the lower part of the face, and the external ear. Taste and hearing were unaffected, but a lower motor neurone lesion of the facial nerve was present on the same side. Eighty-seven days after this eruption, the patient died of tuberculous pneumonia, and a detailed post mortem examination was made.

Dissection of the affected facial nerve showed inflammation and swelling at the genu, which is the site of the neurones of only the taste fibres of the chorda tympani and greater superficial petrosal nerves, and lies within the temporal bone below the junction of the motor and sensory roots of the facial nerve. Dissection of the dorsal roots and ganglia of the cervical cord showed that the third ganglion was destroyed and some degeneration was present in the first and second ganglia. Histology showed that the third dorsal root was also degenerated and sclerosed. Degenerative changes were present in the medial side of the posterior horn and adjacent white matter in the first three cervical segments. A large number of fibres of the facial sensory nerve root were degenerated. The infra-temporal part of the facial nerve showed some loss of continuity of myelin sheaths, but no myelin droplets or granule cells. The tissue removed as the geniculate ganglion was not found when Hunt came to examine the sections.

The only other cases of Ramsay Hunt syndrome for which histopathology has been described are those of Maybaum & Druss (1934), Denny Brown, Adams & Fitzgerald (1944), Findlay (1952) and Cuddeberg, Möller, Olsen & Kettel (1959). These authors have been concerned with evidence for Ramsay Hunt's hypothesis of the facial motor nerve palsy due to pressure from a swollen geniculate ganglion within the temporal bone. None has had such complete material available as had Ramsay Hunt.

TABLE 1 Principal pathological and clinical findings of six reported cases of herpes zoster auris

Author	Year	Sex	Age	VIIIth nerv.	Geniculate ganglion	VIIIth nerv.	Clinical findings
Gray-Horst	1907	M	48	Inflammation and edema of the geniculate area	Misshap	—	Herpetic eruption: occipital and cervical areas, lower part of face and external ear. Test and hearing normal, lower motor neurones lesion of VIIIth nerv. Died 27 day after eruption of tuberculous pneumonia
Robson Drum	1934	M	51	Some lymphocytes, plasma cells and eosinophils in the nerve near the geniculate ganglion	The neurones of the geniculate ganglion are degenerated	Mononuclear infiltration	Herpetic eruption of pinna and tympanum followed by VIIIth nerve palsy. Died some weeks later. Polyarteritis nodosa—bilateral suppurative labyrinthitis and otosclerosis
Gray-Brown, Adams & Fitz Gerald	1944	M	48	Patchy lymphocytic infiltration in the nerve and above and below the geniculate ganglion	Apparently normal	—	Herpetic eruption: occipital and cervical areas, face and external ear. Died 81 day after eruption. C.S.F. 80 cells per cmm. Degeneration of dorsal root ganglia
Adams	1952	M	52	Scattered plasma cells and lymphocytic infiltration	Scattered plasma cells and lymphocytes throughout the ganglia. Some neurones show cytoplasmic vacuolization and nuclear pyknosis. Perivascular changes near the geniculate ganglion	—	Herpetic eruption of external auditory meatus and pinna with facial palsy. Died of peritonitis three months after eruption
Sandberg-Vallier, Olsen & Hørdt	1956	F	78	Complete demyelination (intratemporal part). Diffuse round cell infiltration	A few lymphocytes, no necrosis. A few neurones slightly shrunken and degenerated and pyknotic	—	Herpetic eruption of pinna and external auditory meatus. Facial palsy—deafness. Died of pulmonary embolism six weeks after admission
Kocher, Friedmann & Wright	1967	F	60	Diffuse round cell infiltration and perivascular cuffing	Mainly well preserved neurones; also accumulated and shrunken neurones	Diffuse and perivascular round cell infiltration in the nodules and subnuclear ganglion	Herpetic eruption of right pinna. Right facial palsy. Deafness. Died 214 day from the onset of the eruption—suffering from intractable tinnitus—of carbon monoxide poisoning

Maybaum & Druss (1934) case was a man of 51 who died of subacute lupus erythematosus or polyarteritis nodosa some weeks after the herpetic eruption in which the right tympanum and pinna were involved and followed by facial nerve palsy. The clinical evidence is confusing as the opposite (right) side also had recently suffered loss of taste in the anterior two-thirds of the tongue and a partial facial palsy some weeks earlier and some deterioration in hearing and loss of vestibular sensitivity.

Dissection of facial nerves and geniculate ganglia, revealed a normal geniculate ganglion on the right and some abnormality on the left in which some lymphocytes, plasma cells and eosinophils were found in the nerve near the ganglion. The meningeal covering of the auditory nerve was infiltrated by mononuclear cells as were areas of the auditory ganglion. Sections of the temporal bones showed a fresh haemorrhagic exudate in the labyrinth on the left and an old haemorrhage in the internal auditory meatus and about the geniculate ganglion of the right.

Denny Brown, Adams & Fitzgerald (1944) published detailed clinical and post mortem findings in the case of a man of 62 who died of gastric haemorrhage 64 days after eruption which occupied much the same area as in Ramsay Hunt's case. The C.S.F. had contained 89 cells per cmm and 35 mgms protein. By the 53rd day the cell count was 15. Facial nerve palsy appeared 11 days after the first eruption and at that time the rash appeared in an extended area, and there was also evidence of slight loss of function of the hypoglossal nerve on the same side. There was no loss of taste. The post mortem findings in this case were a necrotizing haemorrhagic ganglionitis of the second cervical ganglion. The third was virtually normal, the first not sectioned. The posterior roots in their meningeal course showed severe degeneration of the first and complete degeneration of the second ganglion with intense lymphocytic infiltration and abundant histiocytes and loss of axons. The spinal cord showed some microglial reaction and lymphocytic perivascular infiltration in the posterior horn of the fifth cervical segment on the affected side. In the second segment these changes were also present both in anterior and posterior horns, and there was necrosis and neuronophagia. Some degeneration of nerve fibres was seen on the medial side of the posterior horn. At the level of the pyramidal decussation, microglial reaction and cuffing were seen and some degeneration of motor nerve cells of the spinal accessory nerve. In the medulla minor changes including cuffing were present in the pons, some nerve cells of the facial nerve nucleus had undergone chromatolysis, but no change was found in the cochlea or hypoglossal nuclei. The pathology of the facial nerve was patchy lymphocytic infiltration, scattered in the intracranial portion and intense within the Fallopiian canal. Damage to a few axons was evident at the site of intense lymphocytic infiltration both above and below the geniculate ganglion. The geniculate ganglion contained a normal number of neurones, which appeared undamaged, there was no cellular infiltration.

Findlay (1942) described a man of 32 who died of peritonitis three months after herpetic eruption which was confined to the external auditory canal and part of the pinna, and was accompanied by facial palsy. Only a temporal bone was available for examination. The facial nerve and the geniculate ganglion showed scattered lymphocytic and plasma cell infiltration. Most of the neurones of the geniculate ganglion were well preserved. More marked inflammatory changes were found round a group of blood vessels and in a nerve trunk found in the bone close to the geniculate ganglion. There were lymphocytes and a few plasma cells scattered throughout the ganglion and facial nerve and there was lymphocytic cuffing of an occasional thin walled vessel.

Guldberg Møller Olsen & Kettel (1959) only had a temporal bone for examination in their case—a woman of 78, dying of pulmonary embolism 42 days after the eruption. In addition to the auricular herpes, she had swelling of the tongue on the same side, deafness, vertigo, spontaneous nystagmus and facial palsy. Sections of the facial nerve and geniculate ganglion dissected out and sectioned separately showed complete demyelination of the nerve in its intratemporal course, patchy infiltration by lymphocytes and plasma cells. The geniculate ganglion showed no inflammatory reaction beyond a few lymphocytes, and no necrosis.

None of these 3 cases lend unequivocal support to Hunt's concept of damage of the geniculate ganglion. Only the case of Guldberg Møller Olsen & Kettel (1959) involves the auditory nerve as well as the facial nerve. The case we now describe involved the facial and auditory cranial nerves and its pathology was explored by means of serial sections of the temporal bones, which was all that was available to us.

Own Case

Case report

A 60-year-old man with pain in the right ear, severe deafness and right facial palsy. He heard a noise like running water in the affected ear. No past history available other than some deafness for many years in the left ear. As far as is known, he was in good health until this episode. His family doctor found that there was external otitis and cellulitis on the affected side. Later this was described as a rash resembling chickenpox. No description of the mouth, tongue, pharynx or larynx exists for that date. Six weeks later he was referred for a full examination of the ear, nose and throat by one of us (B.B.) to the Victoria Hospital, Folkestone. The right side of the face showed facial paralysis and reduced lacrimation. There was a 60 decibel loss of hearing at all frequencies on the right and on caloric testing, no reaction was found at 30°C on that side though a strong reaction was elicited at the same temperature on the left. No disturbance of taste was established, though the patient was described as unco-operative. Possibly this does not wholly exclude a sensory disturbance,

Maybaum & Druss (1934) case was a man of 51 who died of subacute lupus erythematosus or polyarteritis nodosa some weeks after the herpetic eruption in which the right tympanum and pinna were involved and followed by facial nerve palsy. The clinical evidence is confusing as the opposite (right) side also had recently suffered loss of taste in the anterior two thirds of the tongue and a partial facial palsy some weeks earlier and some deterioration in hearing and loss of vestibular sensitivity.

Dissection of facial nerves and geniculate ganglia, revealed a normal geniculate ganglion on the right and some abnormality on the left in which some lymphocytes, plasma cells and eosinophils were found in the nerve near the ganglion. The meningeal covering of the auditory nerve was infiltrated by mononuclear cells as were areas of the auditory ganglion. Sections of the temporal bones showed a fresh haemorrhagic exudate in the labyrinth on the left and an old haemorrhage in the internal auditory meatus and about the geniculate ganglion of the right.

Denny Brown, Adams & Fitzgerald (1944) published detailed clinical and post mortem findings in the case of a man of 62 who died of gastric haemorrhage 64 days after eruption which occupied much the same area as in Ramsay Hunt's case. The C.S.F. had contained 89 cells per cmm and 35 mgms protein. By the 53rd day the cell count was 15. Facial nerve palsy appeared 11 days after the first eruption and at that time the rash appeared in an extended area, and there was also evidence of slight loss of function of the hypoglossal nerve on the same side. There was no loss of taste. The post mortem findings in this case were a necrotizing haemorrhagic ganglionitis of the second cervical ganglion. The third was virtually normal the first not sectioned. The posterior roots in their meningeal course showed severe degeneration of the first and complete degeneration of the second ganglion with intense lymphocytic infiltration and abundant histiocytes and loss of axons. The spinal cord showed some microglial reaction and lymphocytic perivascular infiltration in the posterior horn of the fifth cervical segment on the affected side. In the second segment these changes were also present both in anterior and posterior horns, and there was necrosis and neuronophagia. Some degeneration of nerve fibres was seen on the medial side of the posterior horn. At the level of the pyramidal decussation: microglial reaction and cuffing were seen and some degeneration of motor nerve cells of the spinal accessory nerve. In the medulla minor changes including cuffing were present in the pons, some nerve cells of the facial nerve nucleus had undergone chromatolysis, but no change was found in the cochlea or hypoglossal nuclei. The pathology of the facial nerve was patchy lymphocytic infiltration, scattered in the intracranial portion, and intense within the Fallopiian canal. Damage to a few axons was evident at the site of intense lymphocytic infiltration, both above and below the geniculate ganglion. The geniculate ganglion contained a normal number of neurones, which appeared undamaged: there was no cellular infiltration.

Petrous temporal bone. Shows normal appearances the marrow spaces contain fat and occasionally active bone marrow

Ossicles. The lentiform process of the incus contains distended perivascular spaces filled by many foam cells.

Muscles. The tensor tympani and stapedius muscles show considerable patchy lymphocytic infiltration and some degenerative changes.

Eustachian tube. Normal appearances.

Cochlea. Possibly somewhat flattened, but otherwise normal morphology. All turns show a collapsed, disrupted Reissner's membrane. The perilymph and endolymph in all canals is deeply stained. There is also some slight increase in round cells beneath the stria vascularis, the spiral ligament and in the basilar membrane which is thickened. The destruction of the organ of Corti is almost complete in the apical turn. In the middle basal turns the tectorial membrane, some supporting columnar cells and the pillar cells are recognizable (Fig. 1)

Auditory nerve—spiral ganglion. The neurones appear to be reduced especially in the lower turn (Figs. 2 and 3). The most prominent feature consists of intense perivascular lymphocytic aggregations within the modiolus forming broad cuffs around the engorged vessels (Figs. 2 and 3).

Vestibular apparatus. There is some perivascular round cell infiltration in the macula (Fig. 4). The lateral canal contains some connective tissue in the perilymphatic space.

Auditory nerve—vestibular ganglion (ganglion of Scarpa). There is diffuse lymphocytic infiltration and small aggregations of round cells appear areas suggest the loss of a few neurones, some of which are vacuolated. There are large extravasations of blood (Fig. 1).

Auditory nerve in the internal auditory meatus. There are remarkable extravasations of blood (Figs. 1 and 3) and dense perineural and intraneural lymphocytic aggregations. Large groups of lymphocytes as well as scattered round cells appear within the nerve. The appearance of the axons suggests little or no damage.

Facial nerve. There are massive, often perivascular aggregations seen within the nerve throughout its entire length and also in the perineural tissue. Van Gieson's stain shows some slight increase in collagen. In sections stained with phosphotungstic acid haematoxylin the facial nerve is shown to have lost much of its myelin and more clearly the increase of collagen.

The geniculate ganglion contains many intact neurones, and there is no evidence of extensive destruction, although some of the neurones show vacuolation and atrophy (Fig. 7). There are however lymphocytic aggregation in the sheath and there is diffuse lymphocytic infiltration of nerve tissue around the geniculate ganglion (Figs. 7 and 8). It is worth pointing out that neurones may occur in the facial nerve widely scattered below and above the knee although more are grouped together to form the geniculate ganglion (Fig. 8).

especially in one who was at that time deaf in both ears. No evidence was obtained of the stapedius function. Some movement was observed three weeks later. Six months from the onset of the disease the tinnitus had improved, and the hearing loss was recorded as 25-30 decibels on the affected side. One month later some 214 days from the onset of the eruption the patient died of carbon monoxide poisoning. The right facial nerve was explored and decompressed although there was no obvious lesion.

Material and Methods

At post mortem, both petrous temporal bones were removed and fixed in formal saline to preserve for histological examination. After decalcification and embedding in low viscosity nitrocellulose sections were cut at 20 μ . Every tenth section was stained with haematoxylin and eosin and mounted in VAM. Special stains included the periodic acid Schiff reaction (PAS), Van Gieson's method, Masson's trichrome method, phosphotungstic acid haematoxylin (PTAH).

Histology

Both temporal bones

All areas show vascular congestion.

Right temporal bone

Middle ear Lined by normal epithellum. In places, particularly near the facial nerve and at the reflection of the epithellum on to the ossicle the submucosa is thickened and there is intense perivascular inflammation. The cells are mainly lymphocytes with occasional plasma cells, macrophages and osteoclasts. In some recesses, there is a small quantity of protein-containing exudate.

Tympanic membrane Shows proliferation of squamous epithellum. The posterior surface of the tympanic membrane is covered by vascular fibrous tissue and the squamous epithellum tends to proliferate from its posterior surface into the underlying fibrous tissue.

External auditory meatus The skin in the external auditory meatus is patchily infiltrated with mainly perivascular round cells. The vessels are dilated and congested.

Mastoid process Throughout the pneumatized mastoid process there are small areas of lymphocytic periostitis and perivascularitis. These lesions are found within the canaliculi and between the periosteum and the skin of the external surface posterior to the external auditory meatus. There are also irregular cement lines present suggestive of reconstruction and new bone formation. Many of the air cell spaces contain mucoid fluid in which polymorphs, foamy phagocytes and lymphocytes are present. In some other cells there is fibrous granulation tissue extending into the surrounding bone.

Petrous temporal bone Shows normal appearances. The marrow spaces contain fat and occasionally active bone marrow.

Ossicles. The lentiform process of the incus contains distended perivascular spaces filled by many foam cells.

Muscles. The tensor tympani and stapedius muscles show considerable patchy lymphocytic infiltration and some degenerative changes.

Eustachian tube Normal appearances.

Cochlea. Possibly somewhat flattened, but otherwise normal morphology. All turns show a collapsed, disrupted Reissner's membrane. The perilymph and endolymph in all canals is deeply stained. There is also some slight increase in round cells beneath the striae vasculares, the spiral ligament and in the basilar membrane which is thickened. The destruction of the organ of Corti is almost complete in the apical turn. In the middle basal turns the tectorial membrane, some supporting columnar cells and the pillar cells are recognisable (Fig. 1).

Auditory nerve—spiral ganglion. The neurones appear to be reduced especially in the lower turn (Figs. 2 and 3). The most prominent feature consists of intense perivascular lymphocytic aggregations within the modiolus forming broad cuffs around the engorged vessels (Figs. 2 and 3).

Vestibular apparatus. There is some perivascular round cell infiltration in the macula (Fig. 4). The lateral canal contains some connective tissue in the perilymphatic space.

Auditory nerve—vestibular ganglion (ganglion of Scarpa). There is diffuse lymphocytic infiltration and small aggregations of round cells. Appearances suggest the loss of a few neurones, some of which are vacuolated. There are large extravasations of blood (Fig. 1).

Auditory nerve in the internal auditory meatus. There are remarkable extravasations of blood (Figs. 1 and 3) and dense perineural and intraneural lymphocytic aggregations. Large groups of lymphocytes as well as scattered round cells appear within the nerve. The appearance of the axons suggests little or no damage.

Facial nerve. There are massive often perivascular aggregations seen within the nerve throughout its entire length and also in the perineural tissue. Van Gieson's stain shows some slight increase in collagen. In section stained with phosphotungstic acid haematoxylin the facial nerve is shown to have lost much of its myelin and more clearly the increase of collagen.

The geniculate ganglion contains many intact neurones, and there is no evidence of extensive destruction, although some of the neurones show vacuolation and atrophy (Fig. 7). There are however lymphocytic aggregations in the sheath and there is diffuse lymphocytic infiltration of nerve tissue around the geniculate ganglion (Figs. 7 and 8). It is worth pointing out that neurones may occur in the facial nerve widely scattered below and above the "knee" although none are grouped together to form the geniculate ganglion (Fig. 8).



FIG. 1. Survey picture of the right cochlea, vestibule and internal auditory meatus (n. t. haenrichs) geniculate ganglion and facial nerve near the floor of the tympanic cavity (on the right) 12



FIG. 2. Part of middle region of the right cochlea showing (upper right) in infiltration. \ \ broad periaural lymphatic infiltration (cuffing) of cells and loss of spiral neurocytes. H & E 70



FIG. 1. X-ray the top of the right internal auditory meatus: showing periauricular lymphocytic infiltration ("rafting") the basal cell and haemorrhage the integrity of the cochlear nerve and loss of spiral neurons. H & E. 70



FIG. 2. Degenerated macula of sacculus (right) showing patchy lymphocytic infiltration and opaque endolymph. 73



FIG. 1. Survey picture of the right cochlea, vestibule and internal auditory meatus (note the huge) geniculate ganglion and facial nerve near the floor of the tympanic cavity (note right) 12



FIG. 2. Part of middle region of the right cochlea showing the broad cell filtration. Note broad perispiral lymphatic filtration ("cuffing") of spiral cells and loss of spiral neurons. H & E. 70



FIG. 2. Top of the right internal auditory meatus showing peri-vascular lymphocytic infiltration ("cuffing") in the basal coil and haemorrhage in the vicinity of the cochlear nerve and loss of spiral neurones. H & E 70.



FIG. 3. Degenerated macula of sacculus (right) showing patchy lymphocytic infiltration and opaque endolymph. 75.

gleichsgröße zur Beschreibung des experimentellen Nystagmus als ungeeignet Entsprechendes ergab sich bei dem Versuche die Amplitude mit der Frequenz in der Form $A \times F$ bzw. A/F zusammenzufassen. Diese Ergebnisse führten zu der Schlußfolgerung, daß ausschließlich die Gesamtamplitude und die Frequenz für den Ablauf des experimentellen Nystagmus die zwei charakteristischen aber voneinander unabhängigen Größen bilden, von denen die Amplitude als quantitative Größe ein gutes Maß für die Intensität eines zeitlich begrenzten Nystagmusvorganges ist (Minnigerode & Grohmann 1966)

Diese Feststellung, deren Ableitung wir in unseren früheren Mitteilungen ausführlich und im einzelnen dargelegt haben, konnte unter der Voraussetzung, daß der Beschreibung des Nystagmusablaufes ein schwingungsfähiges System zugrunde gelegt werden muß, nur wenig überraschen, denn eine jede Schwingung wird von den beiden Größen Amplitude und Frequenz eindeutig als solche charakterisiert. Ihre Trennung und zugleich auch ihre Heranziehung als die ausschließlich wesentlichen Bewertungsgrößen erscheint daher auch vom physikalischen Standpunkt her sinnvoll.

Bei dem Vergleich zweier verschiedener Nystagmusperioden einer einzelnen Versuchsperson miteinander erhebt sich die Frage um wieviel intensiver und frequenter eine dieser Perioden bezogen auf die andere ist. Es sind dann die Amplituden dieser Perioden ebenso wie ihre Frequenzen zueinander in ein Verhältnis zu setzen. Die über jede Altersgruppe gemittelten Quotienten derartiger Untersuchungen sind in unserer ersten Mitteilung bildlich dargestellt¹. Obwohl die gemittelten Frequenzen und Amplituden in den verschiedenen Nystagmusperioden etwa von der gleichen Größe waren und ihre altersabhängigen Kurven nahezu parallel verliefen, fand sich dabei für die Frequenz und Amplitudenverhältnisse von Postrotatorius II zu Perrotatorius II ein steiler Kurvenabfall. Dies ist darauf zurückzuführen, daß der Mittelwert der für jede Versuchsperson einzeln gebildeten Quotienten von Postrotatorius II und Perrotatorius II keineswegs mit den Quotienten aus den Mittelwerten übereinzustimmen braucht. Bei der Bewertung solcher gemittelten altersabhängigen Frequenz und Amplitudenkurven ist daher zu berücksichtigen, daß sich die Quotienten der einzelnen Nystagmusperioden selbst zum Vergleich nicht eignen, da das Verhältnis zweier geneigter paralleler Geraden für verschiedene Abszissenwerte nicht konstant ist, obwohl diese Geraden dieselbe Neigung besitzen. Als sinnvolles Vergleichsmaß derartiger statistischer Mittelwertkurven bietet sich deshalb neben den Ordinatenwerten der Anstieg d. h. der erste Differentialquotient dieser Kurven selbst an. Betrachtet man die Neigung der Mittelwertkurven von Frequenz und Gesamtamplitude in den verschiedenen Nystagmusperioden¹, so gelangt man zu folgenden Aussagen:

Während die Amplitude in den ersten Nystagmusperioden etwa gleich

¹ Siehe hierzu in Abb. 2 u. d. 4 sowie Abb. 1 und 3, Acta Ot. l. r. g. (Stockh. lm) 101 (1966)

stark mit dem Alter abnimmt, erhöht sich die Frequenz der ersten postrotatorischen Nystagmusperiode gegenüber der ersten perrotatorischen mit zunehmendem Alter etwas stärker. Die Nachreaktionen zeichnen sich da gegen dadurch aus, daß vom 20. Lebensjahre ab die Amplitude der perrotatorischen Nystagmusperiode gegenüber der der postrotatorischen etwas stärker fällt, die Frequenzen in diesen Nystagmusperioden jedoch etwa gleich stark mit dem Alter sinken.

Ein Vergleich der Zahlenwerte (siehe hierzu auch Tabelle I Acta Otolaryng. (Stockh.) 61: 101 (1906)) legt die Vermutung nahe, daß die Intensität (Gesamtamplitude) der Nachreaktionen von den vorausgegangenen ersten per bzw. postrotatorischen Nystagmusperioden beeinflusst wird. Hingegen ergibt sich bei Mittelung aller Altersgruppen für die Nachreaktionen stets etwa die gleiche Frequenz von 0,37 Hz, die sich als unabhängig von den vorausgegangenen ersten Nystagmusperioden erweist. Sie kann daher als Eigenfrequenz des schwingungsfähigen Systems angesehen werden. Entsprechend der Definition der Frequenz als Quotient aus Schlagzahl und Periodendauer stellt die Eigenfrequenz der zweiten Nystagmusperioden einen Mittelwert dar um den die Frequenz der einzelnen Nystagmusschläge während der zweiten Perioden schwankt. Veltz (1931) sowie Woletz (1933) beschrieben ein gleichartiges Frequenzverhalten bezüglich des Postrotatorius II, ohne indes eine Deutung dafür zu geben.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen führen zu der Schlußfolgerung, daß das dem Nystagmusablauf zugrunde zu legende schwingungsfähige System entsprechend der peripheren Reizwirkung während der Periode des Nystagmus perrotatorius I zu erzwungenen Schwingungen bestimmter Amplitude und Frequenz angeregt wird und zu Beginn der Periode des Nystagmus postrotatorius I einen einmaligen Anstoß erhält und dann weiter freie, gedämpfte Schwingungen ausführt. Die Nachreaktionen (Nystagmus perrotatorius II und postrotatorius II) können dann als freie Schwingungen — möglicherweise als solche zweier miteinander gekoppelter Systeme — interpretiert werden.

Für die experimentelle Erregbarkeitsprüfung ergibt sich daraus die wichtige Frage nach der Bedeutung der sich dem Drehnachnystagmus, dem Postrotatorius I, nach einer Pause anschließenden Nystagmusperiode entgegengesetzter Richtung, dem Postrotatorius II, für die Beurteilung der Labyrinthfunktion. Während van Egmond, Groen & Jongkees (1922) sowie Jongkees & Philipszoon (1964) sich dahingehend äußern, daß „the secondary after sensation will find a ready explanation by an elastic after effect in the fibres of the cupula“ die auslösende Ursache der zweiten postrotatorischen Nystagmusperiode also in das periphere Organ verlegen, was aus strömungsphysikalischen Überlegungen zumindest unwahrscheinlich ist (Grohmann, 1908) sehen Arslan (1934) und Mittermaier (1938, 1939) darin den Ausdruck des zentralen Erregungsablaufes. Unsere eigenen Untersuchungsergebnisse weisen ebenfalls in die letztgenannte Richtung, wobei wir allerdings hinsichtlich der Deutung der Nachreaktionsintensität,

gleichsgröße zur Beschreibung des experimentellen Nystagmus als ungeeignet Entsprechendes ergab sich bei dem Versuche, die Amplitude mit der Frequenz in der Form $A \times F$ bzw. A/F zusammenzufassen. Diese Ergebnisse führten zu der Schlußfolgerung, daß ausschließlich die Gesamtamplitude und die Frequenz für den Ablauf des experimentellen Nystagmus die zwei charakteristischen aber voneinander unabhängigen Größen bilden, von denen die Amplitude als quantitative Größe ein gutes Maß für die Intensität eines zeitlich begrenzten Nystagmusvorganges ist (Minnigerode & Grohmann, 1966)

Diese Feststellung, deren Ableitung wir in unseren früheren Mitteilungen ausführlich und im einzelnen dargelegt haben, konnte unter der Voraussetzung, daß der Beschreibung des Nystagmusablaufes ein schwingungsfähiges System zugrunde gelegt werden muß, nur wenig überraschen, denn eine jede Schwingung wird von den beiden Größen Amplitude und Frequenz eindeutig als solche charakterisiert Ihre Trennung und zugleich auch ihre Heranziehung als die ausschließlich wesentlichen Bewertungsgrößen erscheint daher auch vom physikalischen Standpunkt her sinnvoll.

Bei dem Vergleich zweier verschiedener Nystagmusperioden einer einzelnen Versuchsperson miteinander erhebt sich die Frage um wieviel intensiver und frequenter eine dieser Perioden bezogen auf die andere ist Es sind dann die Amplituden dieser Perioden ebenso wie ihre Frequenzen zueinander in ein Verhältnis zu setzen Die über jede Altersgruppe gemittelten Quotienten derartiger Untersuchungen sind in unserer ersten Mitteilung bildlich dargestellt¹ Obwohl die gemittelten Frequenzen und Amplituden in den verschiedenen Nystagmusperioden etwa von der gleichen Größe waren und ihre altersabhängigen Kurven nahezu parallel verliefen, fand sich dabei für die Frequenz und Amplitudenverhältnisse von Postrotatorius II zu Perrotatorius II ein steter Kurvenabfall Dies ist darauf zurückzuführen daß der Mittelwert der für jede Versuchsperson einzeln gebildeten Quotienten von Postrotatorius II und Perrotatorius II keineswegs mit den Quotienten aus den Mittelwerten übereinzustimmen braucht Bei der Bewertung solcher gemittelten altersabhängigen Frequenz und Amplitudenkurven ist daher zu berücksichtigen, daß sich die Quotienten der einzelnen Nystagmusperioden selbst zum Vergleich nicht eignen, da das Verhältnis zweier geneigter paralleler Geraden für verschiedene Abszissenwerte nicht konstant ist obwohl diese Geraden dieselbe Neigung besitzen Als sinnvolles Vergleichsmaß derartiger statistischer Mittelwertkurven bietet sich deshalb neben den Ordinatenwerten der Anstieg, d. h. der erste Differentialquotient dieser Kurven selbst an Betrachtet man die Neigung der Mittelwertkurven von Frequenz und Gesamtamplitude in den verschiedenen Nystagmusperioden¹ so gelangt man zu folgenden Aussagen

Während die Amplitude in den ersten Nystagmusperioden etwa gleich

¹ Siehe hierzu auch Abb. 2 und 4 sowie Abb. 1 und 3, Acta Otolaryg. (Stockholm) 61: 101 (1966)

stark mit dem Alter abnimmt, erhöht sich die Frequenz der ersten postrotatorischen Nystagmusperiode gegenüber der ersten perrotatorischen mit zunehmendem Alter etwas stärker. Die Nachreaktionen zeichnen sich da gegen dadurch aus, daß vom 20. Lebensjahre ab die Amplitude der perrotatorischen Nystagmusperiode gegenüber der der postrotatorischen etwas stärker fällt, die Frequenzen in diesen Nystagmusperioden jedoch etwa gleichstark mit dem Alter sinken.

Ein Vergleich der Zahlenwerte (siehe hierzu auch Tabelle 1 *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 61: 101 (1966)) legt die Vermutung nahe, daß die Intensität (Gesamtamplitude) der Nachreaktionen von den vorausgegangenen ersten per bzw. postrotatorischen Nystagmusperioden beeinflusst wird. Hingegen ergibt sich bei Mittelung aller Altersgruppen für die Nachreaktionen stets etwa die gleiche Frequenz von 0,07 Hz, die sich als unabhängig von den vorausgegangenen ersten Nystagmusperioden erweist. Sie kann daher als *Eigenfrequenz* des schwingungsfähigen Systems angesehen werden. Entsprechend der Definition der Frequenz als Quotient aus Schlagzahl und Periodendauer stellt die Eigenfrequenz der zweiten Nystagmusperioden einen Mittelwert dar um den die Frequenz der einzelnen Nystagmusschläge während der zweiten Perioden schwankt. Veits (1931) sowie Woletz (1933) beschrieben ein gleichartiges Frequenzverhalten bezüglich des Postrotatorius II, ohne indes eine Deutung dafür zu geben.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen führen zu der Schlußfolgerung, daß das dem Nystagmusablauf zugrunde zu liegende schwingungsfähige System entsprechend der peripheren Reizwirkung während der Periode des Nystagmus perrotatorius I zu erzwungenen Schwingungen bestimmter Amplitude und Frequenz angeregt wird und zu Beginn der Periode des Nystagmus postrotatorius I einen einmaligen Anstoß erhält und dann weiter freie, gedämpfte Schwingungen ausführt. Die Nachreaktionen (Nystagmus perrotatorius II und postrotatorius II) können dann als freie Schwingungen — möglicherweise als solche zweier miteinander gekoppelter Systeme — interpretiert werden.

Für die experimentelle Erregbarkeitsprüfung ergibt sich daraus die wichtige Frage nach der Bedeutung der sich dem Drehnachnystagmus, dem Postrotatorius I nach einer Pause anschließenden Nystagmusperiode entgegengesetzter Richtung, dem Postrotatorius II für die Beurteilung der Labrynthfunktion. Während van Egmond, Groen & Jongkees (1952) sowie Jongkees & Philipszoon (1964) sich dahingehend äußern, daß „the secondary after-sensation will find a ready explanation by an elastic after-effect in the fibres of the cupula“ die auslösende Ursache der zweiten postrotatorischen Nystagmusperiode also in das periphere Organ verlegen, was aus strömungsphysikalischen Überlegungen zumindest unwahrscheinlich ist (Grohmann, 1966) sehen Arslan (1934) und Mittermaier (1938, 1939) darin den Ausdruck des zentralen Erregungsablaufes. Unsere eigenen Untersuchungsresultate weisen ebenfalls in die letztgenannte Richtung, wobei wir allerdings hinsichtlich der Deutung der Nachreaktionsintensität,

insbesondere des Vergleiches der Stärke von 1 und 2 postrotatorischer Nystagnusperiode miteinander wie im folgenden noch darzulegen ist, gewisse Einschränkungen machen möchten.

Die Anregung eines schwingungsfähigen Systems zu Schwingungen bestimmter Amplitude erfordert in der Resonanzfrequenz des Systems die geringste Energie. Daraus kann geschlossen werden, daß sich die Frequenz beim Ausklingen des experimentellen Nystagnus, also bei Abnahme seiner Amplitude, am Ende der ersten Nystagnusperioden dieser Eigenfrequenz annähern muß. Entsprechend den verschiedenen äußeren Reizen müssen sich die 1 perrotatorische und die 1 postrotatorische Nystagnusperiode dabei zu ihrem Beginn unterscheiden, denn während sich der Postrotatorius I am Anfang durch eine hohe Frequenz und Amplitude auszeichnet und sofort mit dem wirksamen Reiz einsetzt, beginnt der Perrotatorius I erst nach einer sogenannten Latenzzeit mit Nystagnusschlägen geringer Amplitude und Frequenz. Erst nach längerer peripherer Reizeinwirkung erreichen die Nystagnusschläge der 1 perrotatorischen Nystagnusperiode eine von äußeren Reizen abhängige, maximale Amplitude und Frequenz. Nach dem Abklingen der acceleratorischen und deceleratorischen Nystagnusperioden und einer Pause reagiert das System auf diesen peripher bedingten Reiznystagnus mit einem postacceleratorischen und postdeceleratorischen zentral ausgelosten Gegennystagnus in seiner Eigenfrequenz und einer wahrscheinlich von der der vorausgegangenen 1 Nystagnusperiode abhängenden Intensität, wobei das System bei maximaler Wirkung entsprechend der angeregten Resonanzfrequenz ein Minimum an Energie benötigt.

Gerade durch dieses unterschiedliche Verhalten von Intensität (Gesamtamplitude) und Frequenz in den 2 Perioden des experimentellen Nystagnus schränkt sich die Möglichkeit durch einen einfachen Vergleich der Stärke der einzelnen Nystagnusperioden (besonders Postrotatorius I zu Postrotatorius II) eine Schädigung des peripheren Organs von einer solchen in den zentralen Bereichen des Vestibularapparates zu trennen (Mittermaier 1939). Ein solcher Vergleich ließe das Verhalten der Frequenz in den Nachreaktionen unberücksichtigt und wäre erst dann uneingeschränkt zulässig, wenn diesem eine mathematisch statistisch ermittelte Norm zu Grunde gelegt werden könnte, eine Forderung, die darüberhinaus in gleichem Maße auch für die Gesamtamplitude gilt.

Unsere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die Frequenz des experimentellen Nystagnus in den Nachreaktionen (Perrotatorius II und Postrotatorius II) als Eigenfrequenz des Systems zentral bedingt ist. Dafür spricht besonders auch die Abnahme dieser Resonanzfrequenz mit dem Alter, was auf eine Erhöhung des Schwellenwertes der zentralen Empfindlichkeit und somit auf ein Tragerwerden des Systems zurückgeführt werden kann, denn das Quadrat der Resonanzfrequenz ist umgekehrt proportional dem Trägheitsmoment des Systems. Das Absinken der Intensität in den 2 per- und postrotatorischen Perioden mit dem Alter unterstreicht

die allmählich zunehmende Trägheit zentraler Mechanismen, die eine Reaktion sich vermindender Intensität des schwingungsfähigen Systems auf einen festen, äußeren Reiz bedingt.

In den 1. Nystagmusperioden (Perrotatorius I und Postrotatorius I) nimmt dagegen die Frequenz mit dem Alter zu, woraus sich eine deutliche Abhängigkeit der Frequenz dieser Perioden von peripheren, durch äußere Reize bestimmten Vorgängen ergibt. Die Frequenzzunahme ist hierbei ebenso wie die mit dem Alter abnehmende Intensität des Nystagmus als Ausdruck eines Elastizitätsverlustes auch des peripheren Organs mit steigendem Lebensalter aufzufassen.

Eine ebenfalls altersbedingte Abnahme der Reaktionsfähigkeit der peripheren Erfolgsorgane z. B. eine Insuffizienz der für die Ausführung des Nystagmusruckes maßgeblichen Augenmuskulatur kann als unwesentlich vernachlässigt werden, da sich ein solcher Effekt auch im Nystagmusablauf der Nachreaktionen niederschlagen müßte und zu einer Erhöhung der zentralbedingten Resonanzfrequenz des Systems mit dem Alter führen würde, was aber nachweislich nicht der Fall ist. Eine solche „Erstarrung“ würde nämlich die Direktionskraft des Systems, der das Quadrat der Eigenfrequenz direkt proportional ist, vergrößern.

Aus der Existenz einer endlichen Abklingzeit in sämtlichen Nystagmusperioden ergibt sich, daß der Nystagmusvorgang von einem gedämpften, schwingungsfähigen System ausgeht. Der Ablauf der Gesamtreaktion des Drehnachnystagmus nimmt demzufolge die Gestalt einer nicht symmetrischen, gedämpften Schwingung (Mittermaler 1939) an, wobei die von Mittermaler angegebene Asymmetrie wohl als unmittelbare Folge der Dämpfung angesehen werden kann. Der Verlust dieser Dämpfungsmöglichkeit in einem der gekoppelten Systeme könnte dann als Ursache für das Auftreten eines Spontan-nystagmus angenommen werden, der seinerseits als freie, ungedämpfte Schwingung interpretiert werden kann.

Die hier vorgestellte Analyse unserer Untersuchungsergebnisse weist also eindeutig eine altersbedingte Zunahme der Frequenz und Abnahme der Intensität in den ersten Perioden des experimentellen Nystagmus und eine ungefähr ebenso starke Verminderung beider Größen in den Nachreaktionen nach. Das bedeutet nach unseren Interpretationen, daß die Funktion des peripheren Organs (Vorhofbogenengangsapparat) und des okulären Zentrums etwa gleichstark mit dem Alter absinkt. Sie bestätigt damit zugleich unsere schon früher getroffene Feststellung, daß Gesamtamplitude und Frequenz für die Beurteilung des experimentellen Nystagmus die ausschließlichen Bewertungsgrößen bilden. Dies deckt sich mit der von Frenzel (1933) auf Grund der klinischen Beobachtung und Erfahrung vertretenen Anschauung. Das altersabhängige Verhalten dieser beiden Größen muß bei dem Vergleich elektronystagmographisch aufgezeichneter Kurven aber in jedem Falle in Rechnung gestellt werden. Reihenuntersuchungen, die diese wichtige Alterskomponente unberücksichtigt lassen, führen zwangsläufig an Aussagekraft ein.

insbesondere des Vergleiches der Stärke von 1. und 2. postrotatorischer Nystagmusperiode miteinander wie im folgenden noch darzulegen ist, gewisse Einschränkungen machen mochten

Die Anregung eines schwingungsfähigen Systems zu Schwingungen bestimmter Amplitude erfordert in der Resonanzfrequenz des Systems die geringste Energie. Daraus kann geschlossen werden, daß sich die Frequenz beim Ausklingen des experimentellen Nystagmus, also bei Abnahme seiner Amplitude am Ende der ersten Nystagmusperioden dieser Eigenfrequenz annähern muß. Entsprechend den verschiedenen äußeren Reizen müssen sich die 1. perrotatorische und die 1. postrotatorische Nystagmusperiode dabei zu ihrem Beginn unterscheiden, denn während sich der Postrotatorius I am Anfang durch eine hohe Frequenz und Amplitude auszeichnet und sofort mit dem wirksamen Reiz einsetzt, beginnt der Perrotatorius I erst nach einer sogenannten Latenzzeit mit Nystagmusschlägen geringer Amplitude und Frequenz. Erst nach längerer peripherer Reizeinwirkung erreichen die Nystagmusschläge der 1. perrotatorischen Nystagmusperiode eine von äußeren Reizen abhängige, maximale Amplitude und Frequenz. Nach dem Abklingen der acceleratorischen und deceleratorischen Nystagmusperioden und einer Pause reagiert das System auf diesen peripher bedingten Reiznystagmus mit einem postacceleratorischen und postdeceleratorischen zentral-ausgelosten Gegen-nystagmus in seiner Eigenfrequenz und einer wahrscheinlich von der vorausgegangenen 1. Nystagmusperiode abhängenden Intensität, wobei das System bei maximaler Wirkung entsprechend der angeregten Resonanzfrequenz ein Minimum an Energie benötigt.

Gerade durch dieses unterschiedliche Verhalten von Intensität (Gesamtamplitude) und Frequenz in den 2. Perioden des experimentellen Nystagmus schränkt sich die Möglichkeit durch einen einfachen Vergleich der Stärke der einzelnen Nystagmusperioden (besonders Postrotatorius I zu Postrotatorius II) eine Schädigung des peripheren Organs von einer solchen in den zentralen Bereichen des Vestibularapparates zu trennen (Mittermaier 1930) ein. Ein solcher Vergleich ließe das Verhalten der Frequenz in den Nachreaktionen unberücksichtigt und wäre erst dann uneingeschränkt zulässig, wenn diesem eine mathematisch statistisch ermittelte Norm zugrunde gelegt werden könnte, eine Forderung die darüberhinaus in gleichem Maße auch für die Gesamtamplitude gilt.

Unsere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die Frequenz des experimentellen Nystagmus in den Nachreaktionen (Perrotatorius II und Postrotatorius II) als Eigenfrequenz des Systems zentral bedingt ist. Dafür spricht besonders auch die Abnahme dieser Resonanzfrequenz mit dem Alter, was auf eine Erhöhung des Schwellenwertes der zentralen Empfindlichkeit und somit auf ein Trägerwerden des Systems zurückgeführt werden kann, denn das Quadrat der Resonanzfrequenz ist umgekehrt proportional dem Trägheitsmoment des Systems. Das Absinken der Intensität in den 2. per- und postrotatorischen Perioden mit dem Alter unterstreicht

die allmählich zunehmende Trägheit zentraler Mechanismen, die eine Reaktion sich vermindender Intensität des schwingungsfähigen Systems auf einen (alten, äußeren Reiz bedingt.

In den 1 Nystagmusperioden (Perrotatorius I und Postrotatorius I) nimmt dagegen die Frequenz mit dem Alter zu, woraus sich eine deutliche Abhängigkeit der Frequenz dieser Perioden von peripheren, durch äußere Reize bestimmten Vorgängen ergibt. Die Frequenzzunahme ist hierbei ebenso wie die mit dem Alter abnehmende Intensität des Nystagmus als Ausdruck eines Elastizitätsverlustes auch des peripheren Organs mit steigendem Lebensalter aufzufassen.

Eine ebenfalls altersbedingte Abnahme der Reaktionsfähigkeit der peripheren Erfolgsorgane, z. B. eine Insuffizienz der für die Ausführung des sichtbaren Nystagmusruckes maßgeblichen Augenmuskulatur kann als unwesentlich vernachlässigt werden, da sich ein solcher Effekt auch im Nystagmusablauf der Nachreaktionen niederschlagen müßte und zu einer Erhöhung der zentralbedingten Resonanzfrequenz des Systems mit dem Alter führen würde was aber nachweislich nicht der Fall ist. Eine solche „Erlarrung“ würde nämlich die Direktionskraft des Systems, der das Quadrat der Eigenfrequenz direkt proportional ist, vergrößern.

Aus der Existenz einer endlichen Abklingzeit in sämtlichen Nystagmusperioden ergibt sich, daß der Nystagmusvorgang von einem gedämpften, schwingungsfähigen System ausgeht. Der Ablauf der Gesamtreaktion des Drehnachnystagmus nimmt demzufolge die Gestalt einer nicht symmetrischen, gedämpften Schwingung (Mittermaier 1930) an, wobei die von Mittermaier angegebene Asymmetrie wohl als unmittelbare Folge der Dämpfung angesehen werden kann. Der Verlust dieser Dämpfungseigenschaft in einem der gekoppelten Systeme könnte dann als Ursache für das Auftreten eines Spontannystagmus angenommen werden, der seinerseits als freie, ungedämpfte Schwingung interpretiert werden kann.

Die hier so gelegte Analyse unserer Untersuchungsergebnisse weist also eindeutig eine altersbedingte Zunahme der Frequenz und Abnahme der Intensität in den ersten Perioden des experimentellen Nystagmus und eine ungefähr ebenso stark Verminderung beider Größen in den Nachreaktionen nach. Da bedeutet nach unseren Interpretationen, daß die Funktion des peripheren Organs (Vestibulogangangsapparat) und des vestibulären Zentrums etwa gleichstark mit dem Alter absinkt. Sie bestätigt damit zugleich unsere schon früher getroffene Feststellung, daß Gesamtlösamplitude und Frequenz für die Beurteilung des experimentellen Nystagmus die ausschließlichen Bewertungsgrößen bilden. Dies deckt sich mit der von Frenzel (1933) auf Grund der klinischen Beobachtung und Erfahrung vertretenen Anschauung. Das altersabhängige Verhalten dieser beiden Größen muß bei dem Vergleich elektronisch graphisch aufgezeichneter Kurven aber in jedem Fall in Rechnung gestellt werden. Reihenuntersuchungen, die diese wichtige Alterskomponente unberücksichtigt lassen, hätten zwangsläufig an Aussagekraft ein.

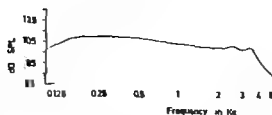


FIG 1 Frequency response curve of Insert receiver (Beyer DT 507 provided with Insert device) measured by 2 cc coupler Input voltage 85 mv

0.5 mm) which was supplied with a perforated military noise defender at the end in order to secure the fit in the external ear canal. The *ir* was designed primarily for pure tone audiometry and the tube was filled with foam rubber in order to reduce resonances. The frequency response curve is given in Fig 1. In comparison with that of a TDH-39 the sensitivity of the *ir* is somewhat higher in the low frequency range and somewhat smaller for the high frequencies. In Fig 2, pure tone thresholds determined with the two types of receivers in 22 patients (26 ears) with recruiting deafness are compared. The interaural attenuation for the *ir* in question was examined in six subjects with complete unilateral deafness (Fig 3). The total distortion of the small Beyer receiver was measured by a Radiometer model B&F 5 distortion meter at 250, 1 and 2 kc for SPLs corresponding to the maximum output of the audiometer. All measurements gave values well below 1%. Conditions for determinations at higher frequencies with the standard 2 cc coupler were not considered to be adequate.

PROCEDURE

10 normal hearing subjects between the ages of 19 and 30 years (mean age 22) were observers. They were all non-trained listeners. The testing was carried out at 250, 1000 and 4000 cps with 0, 50, 70 and 90 dB continuous masking of the opposite ear. The stated levels of contralateral noise refer to over all SPL re 0.0002 dynes/cm² measured in a 2 cc coupler. The intensity of the continuous tone of the SISI signal was always 20 dB above the threshold as determined without masking. Test runs with increments ranging from 0.5 to 5 dB magnitude were conducted so that the psychometric function of the individual S was obtained for each of the masking conditions. Each test run consisted of 20 test increments of constant magnitude. It was initiated by 2-4 catch increments of 5 dB, and after each 5 test stimuli a 0 dB or a 5 dB increment was interposed as in the regular SISI procedure. The order in which the 3 frequencies were tested was chosen at random. Also the different combinations of increment magnitude and masking intensity were presented in random order. The masking was introduced 5 seconds before the test signal. Minimum rest periods between consecutive test runs were 30 seconds.

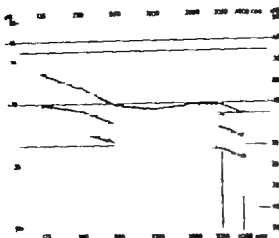


Fig. 2. Pure tone thresholds determined by insert receiver as related to those obtained with standard headphones. Shaded area indicates the range of 2 standard deviations about the mean.

RESULTS

The results were analysed with respect to changes of the 50% point of the psychometric function brought about by the masking. (Table 1) The 50% point, which indicates the intensity of an increment to which the S will respond half the times on the average, is usually chosen to denote the DLI (difference limen of intensity). It was calculated by means of the area method presuming a rectilinear course of the central part of the curve. Thus, from each psychometric function we used the 4 values for increment magnitude, which yielded responses closest to 50%. For each of the 4 masking conditions the mean 50% point of the 10 Ss was established, and

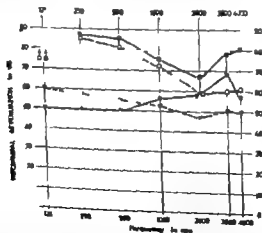


Fig. 3. Interaural attenuation with insert receiver and standard headphones. Means for 6 unilaterally deaf persons. □ □, insert receiver normal ear unoccluded. ■—■ insert receiver normal ear occluded by modified commercial noise defender. ▽ ▽ standard headphones (TDH-36, MN-41/AR cushion), normal ear unoccluded. ▽—▽ standard headphones normal ear occluded by standard headphones.

TABLE 1 *Shifts of DLI (dB) caused by various intensities of contralateral masking*

Noise level (dB SPL)	Frequency in cps					
	250		1000		4000	
	Mean	Shift	Mean	Shift	Mean	Shift
0	2.12		2.27		1.69	
50	2.74	0.62	2.14	-0.13	1.44	-0.25
70	2.75	0.63	1.77	-0.50*	1.14	-0.55
90	2.71	0.59	1.73	-0.54	1.17	-0.52

Mean: Averaged 50% points of psychometric functions as determined with SISI method. Asterisks indicate significance level of shifts (for $P < 5\%$, 1% and 0.1% respectively)

by means of the *t* test it was examined whether inter-condition differences were significantly different from 0. At 4000 cps, even the lowest level of masking (50 dB) resulted in a significant shift towards a minor value (in other words masking of the opposite ear enhanced the detection of small intensity variations). At 1000 cps, 70 dB noise was necessary to produce a significant change which was also towards a lower value. Finally at 250 cps a shift towards a higher value took place, the change being significant already in the 50 dB masking condition. As the results depict only the over all changes, it should be mentioned that individual variations with respect to the direction as well as to the amount of change were seen. In Fig. 4 the results are presented graphically.

In order to exemplify the effect seen at 4 Kc, the SISI scores for 1 dB increments can be mentioned. The results were classified according to usual standards (0-15% "negative", 20-55% "questionable", 60-100% "positive"). Without masking there were 5 negative scores, 4 were questionable and 1 was positive. With 70 dB masking only 2 subjects had negative

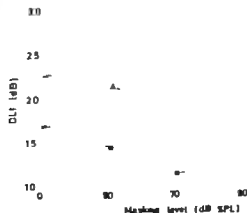


FIG. 4. Mean DLI of 10 normal listeners at selected test frequencies and levels of contralateral masking. Test frequency: ● ● 250 cps, ▲ ▲ 1000 cps, ■ ■ 4000 cps.

TABLE 2. Mean slope of psychometric functions at various levels of contralateral masking

Wave level (dB SPL)	Frequency in cps					
	250		1000		4000	
	Mean	Change	Mean	Change	Mean	Change
0	46.0		41.8		48.0	
50	20.5	- 6.5	49.0	7.2	41.5	- 2.5
70	43.3	- 2.8	52.2	10.5	50.8	4.8
90	33.3	- 10.3	51.3	9.5	53.5	5.5

Mean Mean of individual slopes expressed in % per 1 dB Change Mean change relative to the 0 dB masking condition. None of the changes were significant at the 5% level

scores and 5 reached the positive range. The mean SISI-score was increased from 22% to 46%.

In Table 2, the slopes of the psychometric functions in the 4 masking conditions were compared. As described above, the central portion of the curves was given a rectilinear fit, and the slope was expressed as the increase in percentage per 1 dB increase of increment magnitude. The mean of the individual slopes was used for the statistical analysis. At 1 kc and 4 kc, the mean slope tended to increase with contralateral masking, at 25 Kc the slope tended to decrease, but the changes did not reach the level of significance.

DISCUSSION

Of previous investigations on contralateral masking only the study by Chocholle & Sauvner (1962) appears to be pertinent. Testing at 1000 cps, they studied the effect of a continuous white noise on the difference limen by means of intensity increments in a continuous tone. The stimuli were presented at 10 dB sensation level, the intensity of the noise was 40 dB above the threshold. The tester adjusted the size of the increments, whereas the subject controlled the temporal course of the experiment such as duration of masking, tone and increments. In 3 out of 4 subjects tested, the DLI tended to increase with masking of the opposite ear but only in 1 subject was the change significant.

At 1000 cps, we found no significant effect of 50 dB SPL contralateral masking. With 70 dB there was a clear-cut effect, which, however was a reduction of the DLI. The study of Chocholle & Sauvner (1962) differs from ours in various respects. The duration of the continuous tone and the masker—although variable—must generally have been much shorter in their experiments. After listening to a single increment, the subject was to discontinue the stimulation, and testing was resumed only after a period

TABLE 1 *Shifts of DLI (dB) caused by various intensities of contralateral masking*

Noise level (dB SPL)	Frequency in cps					
	250		1000		4000	
	Mean	Shift	Mean	Shift	Mean	Shift
0	2.12		2.27		1.69	
50	2.4	0.62	2.14	-0.13	1.44	-0.25
70	2.75	0.63	1.77	-0.50*	1.14	-0.55
90	2.1	0.59	1.73	-0.54	1.17	-0.52

M an averaged 50% point of psychometric functions as determined with SISI method. Asterisks indicate significance level of shifts (for $P < 5\%$ 1% and 0.1% respectively)

by means of the *t* test it was examined whether inter-condition differences were significantly different from 0. At 4000 cps, even the lowest level of masking (50 dB) resulted in a significant shift towards a minor value (in other words masking of the opposite ear enhanced the detection of small intensity variations). At 1000 cps, 70 dB noise was necessary to produce a significant change, which was also towards a lower value. Finally at 250 cps a shift towards a higher value took place the change being significant already in the 50 dB masking condition. As the results depict only the over all changes, it should be mentioned that individual variations with respect to the direction as well as to the amount of change were seen. In Fig. 4 the results are presented graphically.

In order to exemplify the effect seen at 4 kc, the SISI scores for 1 dB increments can be mentioned. The results were classified according to usual standards (0-15% "negative" 20-55% "questionable" 60-100% "positive"). Without masking there were 5 negative scores, 4 were questionable and 1 was positive. With 70 dB masking only 2 subjects had negative

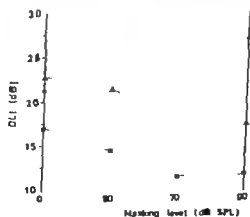


FIG. 4. Mean DLI of 10 normal listeners at selected test frequencies and levels of contralateral masking. Test frequency: ● ● 250 cps, ▲ ▲ 1000 cps, ■ ■ 4000 cps.

TABLE 2. Mean slope of psychometric functions at various levels of contralateral masking

Voice level (dB SPL)	Frequency in cps					
	250		1000		4000	
	Mean	Change	Mean	Change	Mean	Change
0	46.0		41.8		48.0	
50	30.3	- 8.5	49.0	7.2	44.5	- 2.5
70	43.2	- 2.8	52.3	10.3	52.8	4.8
90	35.5	- 10.5	51.5	9.5	53.5	5.5

Mean: Mean of individual slopes presented; % per 1 dB Change: Mean change relative to the 0 dB masking condition. None of the changes were significant at the 5% level.

scores and λ reached the positive range. The mean SISI score was increased from 22% to 46%.

In Table 2, the slopes of the psychometric functions in the 4 masking conditions were compared. As described above, the central portion of the curves was given a rectilinear fit, and the slope was expressed as the increase in percentage per 1 dB increase of increment magnitude. The mean of the individual slopes was used for the statistical analysis. At 1 Kc and 4 Kc, the mean slope tended to increase with contralateral masking, at 25 Kc the slope tended to decrease, but the changes did not reach the level of significance.

DISCUSSION

Of previous investigations on contralateral masking only the study by Chochole & Saulnier (1962) appears to be pertinent. Testing at 1000 cps, they studied the effect of a continuous white noise on the difference limen by means of intensity increments in a continuous tone. The stimuli were presented at 10 dB sensation level, the intensity of the noise was 40 dB above the threshold. The tester adjusted the size of the increments, whereas the subject controlled the temporal course of the experiment such as duration of masking, tone and increments. In 3 out of 4 subjects tested, the DLI tended to increase with masking of the opposite ear but only in 1 subject was the change significant.

At 1000 cps, we found no significant effect of 50 dB SPL contralateral masking. With 70 dB there was a clear-cut effect, which, however, was a reduction of the DLI. The study of Chochole & Saulnier (1962) differs from ours in various respects. The duration of the continuous tone and the masker—although variable—must generally have been much shorter in their experiments. After listening to a single increment, the subject was to discontinue the stimulation, and testing was resumed only after a period

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS PRODUCED
BY A RESULTANT VECTOR ACTING IN THE MEDIAN
SAGITTAL PLANE OF THE HEAD

*II Continuous Responses along the Y Axis with the Subject in a Vertical
Position Heading Centripetally and Centrifugally*

U BRANDT and E. FLUUR
Stockholm Sweden

*From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Bjarstedt) Karolinska
Institutet and the Department of Otolaryngology (Head Prof C A Hamberger)
Karolinska Sjukhuset Stockholm 60*

To confirm the observations made with the previously described centrifuge-test method (Brandt & Fluor 1966 b) the following modifications were introduced in these experiments. (1) Only the changes along the Y axis were registered (2) The resultant force presented was permitted to increase and then decrease without interruption at the same slow rate (3) The subjects (inexperienced) were seated in the erect position facing centrifugally or centripetally and the IR filmed eye was fixed on the target throughout the trials (4) The apparent position of the observed indicator was obtained without the interference of any active movement of the eye.

The results, presented graphically seem to confirm that the recorded change of position in space of the visual object (subjective response) systematically corresponds to a torsion of the eye (objective response) in the opposite direction. This counter-torsion is, however quantitatively inferior to its corresponding subjective correlate. Both the subjective and the objective response are in direct relation to the direction as well as to the magnitude of the acting resultant force. Certain discrepancies are nevertheless noted between the development of the two types of response. The saccadic appearance of the "ocular curve" is an interesting observation as is the practically total absence of visually demonstrable vestibular nystagmus.

In the experiments described in Part I two stages did in fact occur consecutively in the filming and the recording. Thus, the objective response consisted of evaluating the torsional position of the eye, the subjective response being represented by the "restored" position of the indicator, both responses being related to the same stimulus. To achieve these results, it was necessary for the subject to fix his gaze initially on the camera.

point (during filming) and then on the indicator (for the readjustments). Objections might therefore be raised to the objective findings, in view of the fact that an active ocular movement had occurred between these two sequences.

The tests were, on the other hand, concerned only with the subjects positioned centripetally and with an increase in the presented force field. We wished to draw more significant conclusions from the findings, and also to ensure that the eye movement registered was not an artefact. Consequently in the present investigation we considered it of value to study the development of the two responses with the subjects positioned heading centrifugally as well, and to obtain this information by increasing and decreasing the presented stimulus at an even rate.

MATERIAL AND METHODS

The criterion of lack of experience and training was applied to 8 naive young men with no knowledge of centrifuge or flight experiments. In every other respect—age, motivation and state of health—they also corresponded to the previous group.

The stimulating technique differed in two respects

- (1) The subjects were tested only in a vertical position.
- (2) In this position, they were placed either HCp or HCf

In each experiment, the procedure was as follows

- 1 The centrifuge was slowly accelerated until a predetermined maximum of ϕ was reached (ascending phase). This value was maintained during a period of constant velocity (40–50 sec) followed by a slow deceleration (descending phase) until standstill.
- 2 During these sequences—ascending phase, constant velocity and descending phase—the subject had his gaze constantly fixed on the camera point, and the eye was IR filmed from start to finish.
- 3 The subject was instructed to keep the indicator simultaneously in the same apparent position in space. This would therefore be progressively lowered or raised, according to the position (HCp or HCf) occupied by the subject, who made his readjustments to an increasing extent with his peripheral vision and his somesthetic cues.
- 4 With respect to other details of the procedure, the same psychophysical precautions were taken as those given in the description of the method (Brandt & Fluor 1966a). During the short period when the indicator was not visible, the subject was instructed to follow the movements of the indicator despite it being invisible to him.

The directional change of the eye, referred to absolute zero, was evaluated on each single frame (24 squares/sec) of the film from start to finish.

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS PRODUCED
BY A RESULTANT VECTOR ACTING IN THE MEDIAN
SAGITTAL PLANE OF THE HEAD

*II Continuous Responses along the Y Axis with the Subject in a Vertical
Position Heading Centripetally and Centrifugally*

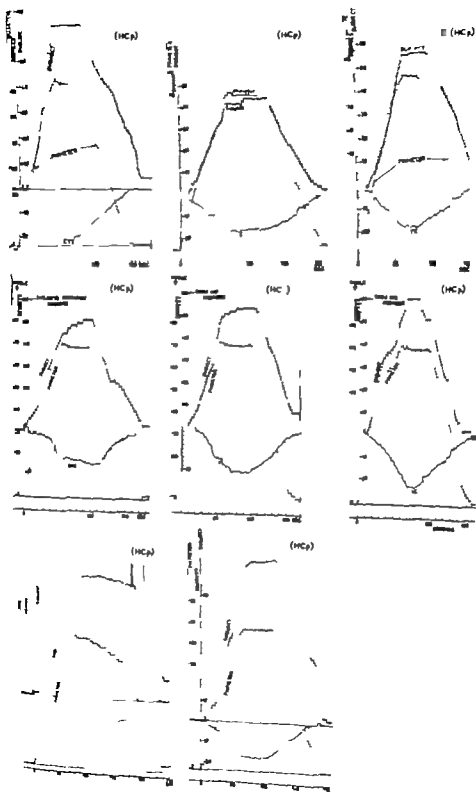
U BRANDT and E. FLUUR
Stockholm Sweden

*From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Bjurstedt) Karolinska
Institutet and the Department of Otolaryngology (Head Prof C A Hamberger)
Karolinska Sjukhuset Stockholm 60*

To confirm the observations made with the previously described centrifuge-test method (Brandt & Fluor 1966 b) the following modifications were introduced in these experiments. (1) Only the changes along the Y axis were registered (2) The resultant force presented was permitted to increase and then decrease without interruption at the same slow rate (3) The subjects (inexperienced) were seated in the erect position facing centrifugally or centripetally and the IR-filmed eye was fixed on the target throughout the trials (4) The apparent position of the observed indicator was obtained without the interference of any active movement of the eye

The results, presented graphically seem to confirm that the recorded change of position in space of the visual object (subjective response) systematically corresponds to a torsion of the eye (objective response) in the opposite direction This countertorsion is, however quantitatively inferior to its corresponding subjective correlate Both the subjective and the objective response are in direct relation to the direction as well as to the magnitude of the acting resultant force Certain discrepancies are nevertheless noted between the development of the two types of response The saccadic appearance of the "ocular curve" is an interesting observation as is the practically total absence of visually demonstrable vestibular nystagmus.

In the experiments described in Part I two stages did in fact occur consecutively in the filming and the recording Thus, the objective response consisted of evaluating the torsional position of the eye the subjective response being represented by the "restored" position of the indicator both responses being related to the same stimulus To achieve these results, it was necessary for the subject to fix his gaze initially on the camera



RESULTS

*Changes in the Position Heading Centripetally (HCp)**Subjective response*

The recorded settings for the 8 subjects are illustrated in Fig. 1. During the "ascending phase" the subjects were obviously and without exception aware of the apparent headward wandering (in a positive direction) of the visual object and expressed this movement by "maintaining" the indicator in its initial position in space. This activity did, in fact, result in progressive lowering of the indicator.

After a period of constant velocity indicated by a plateau on the phimeter curve—and during which a lag effect could be recorded in some cases (Subjects B, D and E)—the centrifuge was decelerated. This caused the phimeter to return to the vertical ("descending phase") and induced an apparent movement of the indicator in a footward direction, which was recognized by raising it. It should be noted that the recorded subjective indication appears as an uninterrupted line, despite the registration technique applied. The development of the phimeter curve against the time parameter also permits the size of delivered angular acceleration to be evaluated at any given moment. The increase or decrease in ϕ occurs at a rate of about 10°/10–12 sec, corresponding to less than 10°/sec² of produced angular acceleration or deceleration in every phase.

The ascending and descending phases of the subjective responses related to the physical stimulus will be analyzed separately.

Ascending phase When ϕ rises from 0° (static) to 65–70° the estimated displacement reaches an average of 49° (Table 1) and the curve $Y_e = f(\phi)$ (Fig. 2 A) is convex, denoting a relative increase in the estimated change at the higher levels of ϕ . Four subjects initiated their action below $\phi = 10^\circ$ whereas the other half of the group did not react until this angle had reached between 10° and 25°. Although these phimeter values represent in some way "a perceptible minimum" of the feeling of being "moved in space" in the actual position, they show such individual variations that they merely underline the subjects' uncertainty in reporting the beginning of the produced perception. Nevertheless, the 8 subjects did, on the whole, exhibit highly similar responses, in that they readily perceived the apparent change, and their estimates were in close correlation to the direction of the force field. It should however be noted that the size of the directional change was always much inferior to the theoretical displacement in accordance with the dynamic conditions (oblique interrupted line).

FIG. 1. Graphical representation of perception of change in position and simultaneous rotation of the eyeball referred to ϕ , increasing and decreasing at a slow rate. Only the changes along the Y-axis are taken into account. Individual results of 8 subjects are plotted critically and heading centripetally.

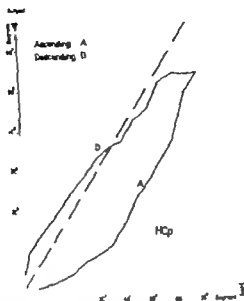


FIG. 2. Position HCp (subject's response) A on a apparent deviation headwards of the trial object from its initial position (absolute zero) Data corresponding to increase ϕ and decrease ϕ . The dotted, oblique line represents the theoretical deviation in accordance with the dynamic conditions.

Thus, the highest values of measured counter torsion ranged from 10.5 to 30. The perceptible minimum¹ expressed as the first registered ocular change in function of ϕ was in the range 0 -2.5.

Descending phase The curve $\lambda_g = f(\phi)$ lay consistently higher for the same levels of ϕ than the corresponding ones expressing the ascending phase (Fig. 3, D). In other words, the ocular torsion in a footward direc-

TABLE 2. Subjective and objective changes along the Y axis in 8 subjects heading centrifugally with increasing and decreasing ϕ

Phi angles $f(\phi)$ are chosen for the treatment of data (indicated in degrees) M = mean s.d. = standard deviation.

	Ascending phase							Descending phase			
	0 (static)	5	15	35	50	65	50*	35	15	5	0 (static)
Subject											
M	—	11.8	2.4	10.6	19.0	44.4	32.0	15.0	7.5	2.4	0.3
s.d.	—	1.5	2.0	2.3	6.4	11.4	9.4	10.6	7.4	2.6	2.5
Lychell											
M	—	0.3	1.3	5.0	7.4	10.5	7.4	6.2	1.4	0.6	0.3
s.d.	—	0.1	1.0	2.1	2.3	2.4	1.3	11.1	2.1	1.0	0.3

TABLE 1 *Subjective and objective changes along the Y axis in 3 subjects heading centripetally with increasing and decreasing ϕ*

Five values of ϕ were chosen for the treatment of data (indicated in degrees) M = mean
s.d. = standard deviation.

	Ascending phase					Descending phase					
	0 (static)	5	15	35	50	65	50	35	15	5	0 (static)
Subject											
M	—	0.5	3.0	11.2	27.2	49.2	45.0	35.5	20.2	11.5	1.9
s.d.	—	0.7	2.3	3.5	.5	11.4	10.2	13.2	8.6	9.2	0.8
Eyeball											
M	—	0.7	1.6	3.9	9.4	14.5	13.0	7.4	3.2	1.3	0.5
s.d.	—	0.5	0.9	2.5	3.6	2.6	1.9	2.8	2.6	1.2	0.5

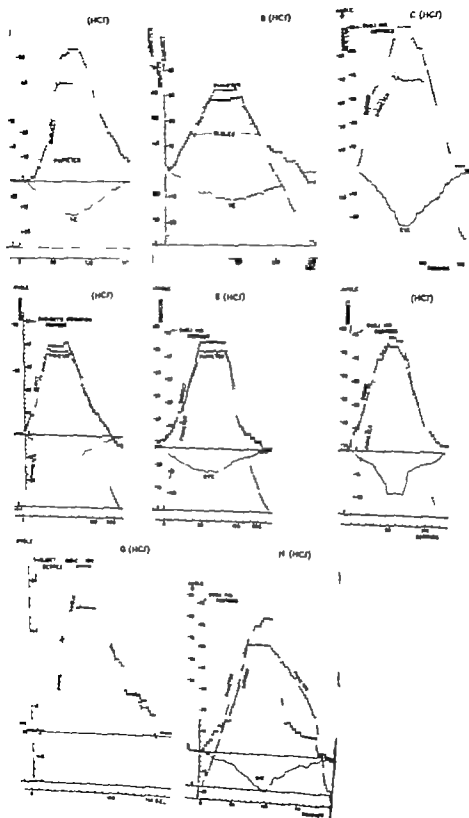
Descending phase The mean curve $Y_s = f(\phi)$ shows in a striking way the delay in reaction before the subjects became aware of the produced apparent footward wandering of the observed object (Fig 2, D) Subsequently their settings remained in close proximity to the evaluated displacement, corresponding to the dynamic conditions (oblique interrupted line) It can also be pointed out that the return to the initial position was not accomplished until complete cessation of all radial acceleration

An appraisal of the individual performance indicates that all subjects, without exception lay much higher in their estimates of the position of the indicator than they did during the ascending sequence At the end of the run 5 subjects identified the final and initial positions, whereas the others slightly overestimated them

Objective response

The directional changes of the eye (torsional position) along the Y axis were plotted on the individual curves (Fig 1) to permit a qualitative comparison and (to some extent) a quantitative one between the two types of data obtained In every case, a continuous ocular torsion with small fluctuations consistently occurred along the relevant axis, always in the opposite direction to the subjective displacement In practice this 'compensatory' movement is initiated as soon as the plimeter deviates from the vertical but quantitatively is far inferior to the corresponding subjective angular displacement

Ascending phase When the deflexion of the plimeter increases from 0 to 65-70° the eyeball is subjected to torsion in a negative direction (footwards) attaining, on an average a maximum of 14.5° (Table 1) The curve $Y_s = f(\phi)$ has an appearance of convexity (Fig 3, A) expressing a relatively higher torsion for the higher levels of ϕ Even if a certain similarity of pattern exists, there are quantitative differences between the subjects.



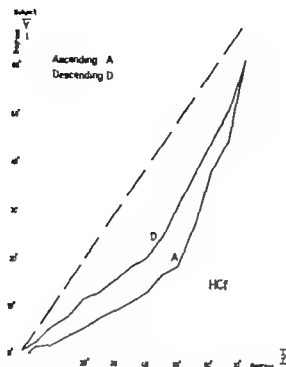


FIG. 5. Position HCF (subjective response). Average apparent deviation footwards of the visual object from its initial position (absolute zero). Data corresponding to increasing and decreasing ϕ . The dotted oblique line represents the theoretical deviation in accordance with the dynamic conditions.

phase they were aware of the footward directed wandering of the indicator and acknowledged this movement by maintaining it in the "same position". After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated, inducing an apparent movement of the visual object in a headward direction.

The results of measurements of the apparent displacement in the two phases are presented in Table 3 and the mean values form the basis of Fig. 5.

Ascending phase. When ϕ increases from 0 to 65–70° an average angular displacement of 45° in a negative direction is reached. The curve $y_s = f(\phi)$ has an appearance of convexity and remains inferior to the theoretically evaluated position in space of the indicator.

Considered separately the subjects all produced convex curves with a maximum from 25 to 60°. In 8 subjects, the first reaction occurred at ϕ values from 0 to 2.5° and in the remaining two from 2.5 to 0°.

Descending phase. After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated to a standstill. During this phase the estimates showed a less marked underestimation than in the ascending phase. Moreover there was practically no delay in reaction until the subjects became aware of the induced apparent movement. In this sequence as well, the curve $y_s = f(\phi)$ is convex.

Considered separately the individual responses indicate that only 2 of

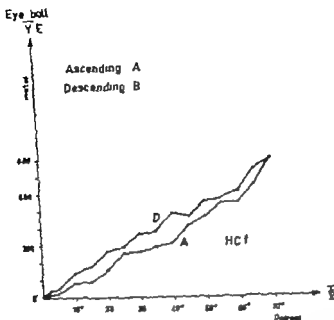


Fig. 6. Peak-to-HCf (subject) response) Δ eye counter-torsion of the eyeball, corresponding to the subject response in Fig. 4. The torsional movement (in minutes of arc) is much inferior to the corresponding subjective angular displacement.

the 8 subjects produced curves lying closer to the evaluated change (oblique line) than in the ascending phase. The other 6 maintained the same direction of the observed object for a certain ϕ in both the ascending and descending phase. Five of them reacted with practically no delay as soon as the phintometer began to decrease. At the end of the phase, more than half of the group recognized the initial localization of the indicator.

Objective response

The ocular changes measured in each subject are indicated in Fig. 4. They confirm that a counter-torsion occurs regularly without exception, in a headward (positive) direction during the ascending phase, and is in a positive relation to ϕ . For the highest value of ϕ a maximal torsional position is attained, followed on decreasing velocity by a return in a footward direction. When $\phi = 0$ there is, on the whole, good agreement between the photograph of reference and the final frame. In this connexion, the saccadic appearance of the ocular curve can be pointed out. Fig. 6 shows the course of events in greater detail.

Ascending phase. When a maximum of ϕ is reached (63–70°) the eye ball has rotated a mean 10° in a headward direction, thus, in the opposite direction to the corresponding subjective change, and a movement far inferior in size to Δ . The curve $\Delta = f(\phi)$ is practically linear (Fig. 6, A).

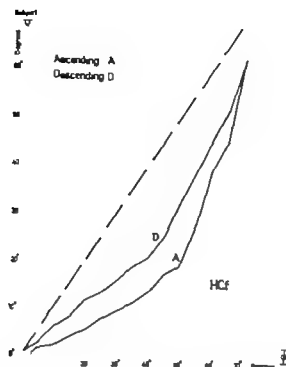


Fig. 5 Position HCF (subjective response). Average apparent deviation footwards of the visual object from its initial position (absolute zero). Data corresponding to increasing and decreasing Φ . The dotted, oblique line represents the theoretical deviation in accordance with the dynamic conditions.

phase, they were aware of the footward directed wandering of the indicator and acknowledged this movement by maintaining it in the same position. After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated, inducing an apparent movement of the visual object in a headward direction.

The results of measurements of the apparent displacement in the two phases are presented in Table 3 and the mean values form the basis of Fig. 5.

Ascending phase. When Φ increases from 0 to 65–70° an average angular displacement of 45° in a negative direction is reached. The curve $Y_s = f(\Phi)$ has an appearance of convexity and remains inferior to the theoretically evaluated position in space of the indicator.

Considered separately the subjects all produced convex curves with a maximum from 25 to 60°. In 6 subjects, the first reaction occurred at Φ values from 0 to 2.5° and in the remaining two from 2.5 to 5°.

Descending phase. After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated to a standstill. During this phase, the estimates showed a less marked underestimation than in the ascending phase. Moreover there was practically no delay in reaction until the subjects became aware of the induced apparent movement. In this sequence as well, the curve $Y_s = f(\Phi)$ is convex.

Considered separately the individual responses indicate that only 2 of

changements qui ont l'axe Y ont été enregistrés la résultante de force a pu agir par une augmentation suivie d'une diminution très lente et sans interruption. Les sujets (inexpérimentés) ont été placés droits et en position assise tournés vers et contre le centre de la centrifugeuse, et l'œil filmé à l'infrarouge est demeuré fixé sur le point de repère durant tout l'expérience. Finalement, la position apparente de l'indicateur a été obtenue sans aucune interférence de mouvement actif de l'œil.

Les résultats, qui sont présentés sur diagrammes appropriés, semblent vérifier que le changement de position dans l'espace de l'objet réel (réponse subjective) correspond systématiquement à une torsion de l'œil (réponse objective) dans la direction opposée, bien que cette contretorsion est très inférieure en valeur à son corrélatif subjectif. Les réponses subjectives et objectives présentent toutes deux un rapport évident avec la direction, ainsi qu'avec la grandeur de la résultante de force en pulsations. Il existe certains désaccords entre les développements des deux réponses. L'apparence saccadée de la courbe oculaire est une observation digne d'intérêt, ainsi que l'absence pratiquement totale de nystagmus vestibulaire.

ZUSAMMENFASSUNG

Um die mit der früher beschriebenen Zentrifugen-Test-Methode gemachten Beobachtungen zu bestätigen (Brandt & Fluur 1966 b) wurden die folgenden Modifikationen in diese Experimente eingeführt. (1) Nur die Veränderungen der Achse Y wurden registriert. (2) Die gegebene resultierende Kraft durfte zunehmen und danach ohne Unterbrechung in dem gleichen langsamen Tempo abnehmen. (3) Die Versuchspersonen wurden aufrecht hingesezt und zentripetalwärts und zentripetalwärts ausgerichtet das Infrarot (IR) gefilmte Auge war während der Versuche auf das Ziel gerichtet. (4) Die scheinbare Position des beobachteten Indikators wurde ohne die Einmischung irgendeiner aktiven Bewegung des Auges erreicht.

Die graphisch dargestellten Ergebnisse scheinen zu bestätigen, dass die registrierte Positionsveränderung im Raum des realen Objektes (subjektive Reaktion) systematisch mit der Augenrollung (objektive Reaktion) in die entgegengesetzte Richtung übereinstimmt. Dagegen ist die Gegenrollung quantitativ geringer als entsprechend subjektive korrelat. Sowohl die subjektive wie die objektive Reaktion stehen in unmittelbarer Beziehung zu sowohl Richtung wie Größe der gleichenden resultierenden Kraft. Nichtdeutlicher werden gewisse Unterschiede zwischen den beiden Reaktionstypen beobachtet. Das sakkadische Aussehen der „okularen Kurve“ ist eine interessante Observation, ebenso die praktisch vollständige Abwesenheit des schnell nachweisbaren vestibulären Nystagmus.

REFERENCES

- BRANDT, L. and FLUUR, B. Z. 1967 Postural perceptions and compensatory displacements of the eye in respect to passive head force. I. Id. Synchronous three-orthogonal registrations. *Acta Otolaryng. (Stockh.)* 62, 222.
— 1967b Postural perceptions and eye displacement produced by resultant vector acting in the medial sagittal plane of the head. I. Responses along three axes by

ever slightly lower in position HCf than in position HCp and invariably somewhat higher during the descending than during the ascending phase in both positions. A distinct relation exists between the size of the ocular torsional movements and the magnitude of the acting force. This relation is expressed in the convexity of the curve for the torsional movements which is, however, less marked in the descending phase. This also applies to the subjective responses, in which a definite relation is present between the angular value of estimated displacement and the magnitude factor.

If the subjective and objective responses are compared, it is found without exception that ocular torsion and apparent displacement develop in the opposite direction but that the two responses do not agree quantitatively. This was also demonstrated in our previous experiments. It is evident that the inclination of the resultant force—acting in the sagittal plane of the subject—has an effect tending to elevate or depress the eye but that this effect is partly inhibited by the fixation. This may explain why the ocular counter-torsion is quantitatively inferior to the simultaneously registered subjective effect of angular displacement. However this may be—and it is not our aim to attempt a physiological interpretation—it can be noted that the procedures in Part 1 and those in the present study do actually provide equivalent qualitative results with regard to the two responses and their respective direction of motion. Moreover in the parts of the experiments that are directly comparable—i.e., chair erect HCp (Part 1) and HCp (ascending phase) in the present study—the separate responses are of the same order of magnitude, and are in the same quantitative relation to each other.

Finally in the present study we were able to determine the threshold values of the stimulus for both responses as a function of Φ . During the ascending phase and independent of position these threshold values range from $\Phi = 2.5$ to 10 for the subjective response, whereas the first ocular torsion measured lies around $\Phi = 2$. It is difficult in view of the aforementioned constant fluctuations, to delimit this perceptible minimum for the ocular response exactly. Our experiments nevertheless show that in most subjects, it is considerably lower than that for the subjective response and presumably lies in the range 1000 G. This value—which is thus determined on an objective basis—is of interest since it is of the same order of magnitude as the "utricle threshold" reported by Craythorn & Patterson (1955) for a subject in the sitting position, on the basis of apparent displacement of a visual target. In the descending part however the threshold of stimulation at the end of the phase seems to be much lower for both subjective and eyeball responses, since they cannot in practice be determined with greater precision.

RESUME

Dans cette expérience certaines modifications de procédure ont été appliquées dans le but d'étayer les résultats, préalablement obtenus (1 partie) seuls les

An optical cylinder was placed in a dark, quiet room. The optical cylinder was 30 cm in height and 80 cm in diameter. The inner surface of the cylinder was painted white and 12 black vertical lines, each 3 cm wide, were drawn at equal intervals. The surface was illuminated by a lamp of 100 W which was fixed to the supporter of the cylinder. The crab examined was held by forceps and placed on the table which was fixed to the supporter in the center of the cylinder.

The crabs were divided into 2 groups (A, B). Each group was further divided into 2 subgroups (a, b). The crabs in group A were stimulated in 3 different positions, i.e. horizontal position, forward inclination of 35° and backward inclination of 35°. The crabs in group B were also stimulated in 3 different positions, i.e., horizontal, inclination of left side of 35° and inclination of right side of 35°. The crabs in group "a" were stimulated by rotating the cylinder clockwise at angular speed of 30°/sec. The crabs in group "b" were stimulated by rotating the cylinder counter-clockwise at the same angular speed mentioned above. For example, each crab in group B, a, was investigated as follows. At first, the cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in horizontal position. Nystagmus to the left was counted for this period. Then, the supporter (including the optical cylinder and the crab) was inclined to the right side at an angle of 30°. The optical cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in this position and nystagmus to left side was counted for 60 seconds. Next, the supporter was inclined to the left side, the optical cylinder was rotated and optical nystagmus was counted for the time periods mentioned above. Finally the supporter was returned to the initial horizontal position and the optical nystagmus counted in the same manner as was first used.

When the crabs were stimulated by the optical cylinder for long periods of time, optokinetic nystagmus became difficult to induce because of fatigue. The crabs which showed an obvious decrease in optokinetic nystagmus between the first examination and the final examination were excluded from this data. But usually the crabs were not fatigued by the examination unless it exceeded five minutes. No definite pattern for changing position was followed.

The same examination was carried out in crabs which had bilateral statocysts removed.

RESULTS

1. Results / normal crabs

Tables 1 and 2, show the results of optokinetic nystagmus of normal crabs. In group B, b, optokinetic nystagmus was observed more frequently in left lateral position than in right lateral position. On the contrary in group B, a, optokinetic nystagmus was observed more frequently in the right lateral position than in the left lateral position. In other words, optokinetic nystagmus directed to the same side as the inclination of the crab

acceleration or gravity on nystagmus had been investigated by many researchers. Gernandt (1950) found the effect of centrifugal force and inertia either supplemented or counteracted each other. Bergstedt (1961) carried out caloric tests on human subjects in a centrifuge at 1.0 to 1.8 G. He was able to show that caloric nystagmus is influenced by the strength of the gravitational field. Milojevic & Voots (1960) concluded that according to his experiment caloric nystagmus was influenced by the otolith. McCabe (1964) observed nystagmic eye movement when rhythmic vertical linear acceleration was added. Lansberg, Guedry & Graybiel (1965) studied the effect of centrifugal acceleration on nystagmus generated by angular acceleration. From the study it was tentatively concluded that nystagmus initiated by canalicular stimulation can be modulated by otolithic stimulation. Jongkees and Philipzoon (1964) and Costin, Bergmann & Chalmovitz (1966) respectively reported that postoperative labyrinthine or central and flash nystagmus in rabbits are influenced by head position. Veenhof (1965) found that a strong enhancement of the number of nystagmus beats occurred if a linear acceleration was combined with optokinetic stimulation and concluded that the existence of a reciprocal influence between optokinetic and otolithic ocular reflex was established.

In most of the studies quoted above, we would notice the following points: (1) Whether or not the stimulation of the otolith induces spontaneous nystagmus, or what effect the otolith system has on labyrinthine nystagmus, have been chiefly investigated. (2) Otherwise subjects which have both the semicircular and otolith systems have been employed in these examinations. However, as pointed out by many researchers (Jung, 1948; Morimoto, 1955; Fukuda, Hinoki & Tokita, 1957) nystagmus is primarily caused by optokinetic stimulation and the labyrinth modulates the nystagmus subordinally. So in investigating the effects of the otolith on nystagmus, it seems to be natural to investigate its effect on optokinetic nystagmus. Furthermore, in order to examine the pure effect of the otolith, some alteration on the labyrinth becomes necessary unless there is proof that the semicircular canals do not respond to linear acceleration. But it is very difficult to perform an operation on the otoliths or semicircular canals alone without damaging one or the other. Sometimes, it might not be said that there is no functional alteration even though histological changes are not observed.

Based on the above-mentioned considerations, the author in this paper intended to examine the effect of the statocysts of the crab which has no semicircular canal by nature on optokinetic nystagmus.

MATERIALS AND PROCEDURE

Forty-one crabs were used in this experiment. The crabs which were not full of life were excluded. In all crabs used, it was confirmed that the righting reflex in eyes was produced by inclinations of the body.

An optical cylinder was placed in a dark quiet room. The optical cylinder was 30 cm in height and 80 cm in diameter. The inner surface of the cylinder was painted white, and 12 black vertical lines, each 3 cm wide, were drawn at equal intervals. The surface was illuminated by a lamp of 100 W which was fixed to the supporter of the cylinder. The crab examined was held by forceps and placed on the table which was fixed to the supporter in the center of the cylinder.

The crabs were divided into 2 groups (A, B). Each group was further divided into 2 subgroups (a, b). The crabs in group A were stimulated in 2 different positions, i.e., horizontal position, forward inclination of 35° and backward inclination of 35°. The crabs in group B were also stimulated in 2 different positions, i.e., horizontal, inclination of left side of 35° and inclination of right side of 35°. The crabs in group "a" were stimulated by rotating the cylinder clockwise at angular speed of 30°/sec. The crabs in group "b" were stimulated by rotating the cylinder counter-clockwise at the same angular speed mentioned above. For example, each crab in group B, a, was investigated as follows. At first, the cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in horizontal position. Nystagmus to the left was counted for this period. Then, the supporter (including the optical cylinder and the crab) was inclined to the right side at an angle of 30°. The optical cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in this position and nystagmus to left side was counted for 60 seconds. Next, the supporter was inclined to the left side, the optical cylinder was rotated and optical nystagmus was counted for the time periods mentioned above. Finally the supporter was returned to the initial horizontal position and the optical nystagmus counted in the same manner as was first used.

When the crabs were stimulated by the optical cylinder for long periods of time, optokinetic nystagmus became difficult to induce because of fatigue. The crabs which showed an obvious decrease in optokinetic nystagmus between the first examination and the final examination were excluded from this data. But usually the crabs were not fatigued by the examination unless it exceeded five minutes. No definite pattern for changing position was followed.

The same examination was carried out in crabs which had bilateral statocyst removed.

RESULTS

1 Results of normal crabs

Tables 1 and 2 show the results of optokinetic nystagmus of normal crabs. In group B, b, optokinetic nystagmus was observed more frequently in left lateral position than in right lateral position. On the contrary in group B, a, optokinetic nystagmus was observed more frequently in the right lateral position than in the left lateral position. In other words, optokinetic nystagmus directed to the same side as the inclination of the crab

TABLE 1 Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B a, and B b)

No. of Crab	Position of body			Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Right side	Left side	
1	13	13	6	→
2	12	12	5	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.0 ± 3.9	14.4 ± 5.6	4.9 ± 2.9	
9	7	2	14	←
10	8	0	13	←
11	13	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	13	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	15	←
Mean	12.8 ± 4.3	4.0 ± 4.4	13.1 ± 6.4	

TABLE 2 Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A a and A b)

No. of Crab	Position of body			Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	
17	12	4	0	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	6	→
24	4	1	8	→
Mean	14.0 ± 6.1	15.0 ± 7.0	5.0 ± 4.5	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	←
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	18	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3 ± 4.1	14.3 ± 4.9	4.6 ± 3.0	

TABLE 3. Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in bilateral statocystectomized crabs

No. of Crab	Position of body					Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	Right side	Left side	
22	13	8	14			←
24	2	2	1			←
25	1	1	3			→
33	2			2	0	←
36	2			0	0	→
37	3	3	5			→
38	2	3	4			←
3	3			1	4	→
4	2			2	2	←
39	1	0	0			←
27	3	3	3			→
40	2			1	1	←
41	1			1	1	→
Mean	2.8	2.9	4.3	1.2	1.3	

was not frequently observed, while optokinetic nystagmus directed to the opposite side from the inclination of the crab was frequently observed as well as in horizontal position.

In both groups A, a, and A, b, optokinetic nystagmus was not frequently observed in the backward position, but optokinetic nystagmus was frequently observed in the forward position.

2. Results of crabs of which statocysts were removed

Table 3 shows the results of optokinetic nystagmus of crabs of which statocysts were removed. In general, optokinetic nystagmus was less frequently observed in bilateral statocystectomized crabs. A remarkable difference in appearance of optokinetic nystagmus according to the position was not observed.

DISCUSSION

In invertebrates like crabs, special organs called statocysts, concerned with the maintenance of equilibrium, appear. Their general arrangement is that of a vesicle lined internally by ciliated epithelial cells and containing a calcareous concretion. Kreidl showed in cray fish that the function of the statocysts is connected with the position of the otoliths and with the equilibrium by substituting iron filings for the calcareous otolith. In 1913, Kôhn reported on the equilibrium function of the river crawfish, i.e. when the crawfish is inclined to one side, the eyes are deviated to the opposite side, and the claw on the same side as the inclination of the body and

TABLE 1 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B a and B b)*

No of Crab	Position of body			Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Right side	Left side	
1	13	13	6	→
2	12	12	8	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.5±3.9	14.4±5.6	4.9±2.9	
9	7	2	14	←
10	8	0	13	←
11	13	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	12	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	15	←
Mean	12.8±4.3	4.0±4.4	13.1±6.4	

TABLE 2 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A a and A b)*

No of Crab	Position of body			Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	
17	12	4	9	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	0	→
24	24	21	8	→
Mean	14.0±6.1	15.0±7.0	5.0±4.3	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	←
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	18	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3±4.1	14.3±4.9	4.6±3.0	

TABLE 3. Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in bilateral statocystectomized crabs

No. of Crab	Position of body					Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	Right side	Left side	
33	11	8	14			←
34	2	3	1			←
35	1	1	3			→
36	2			2	0	←
36	2			0	0	→
37	3	3	5			→
38	2	3	4			←
3	2			1	4	→
4	2			2	2	←
39	1	0	0			←
40	3	3	3			→
40	3			1	1	←
41	1			1	1	→
Mean	2.8	2.9	4.3	1.2	1.3	

was not frequently observed, while optokinetic nystagmus directed to the opposite side from the inclination of the crab was frequently observed as well as in horizontal position.

In both groups A, a, and A, b, optokinetic nystagmus was not frequently observed in the backward position, but optokinetic nystagmus was frequently observed in the forward position.

2. Results of crabs of which statocysts were removed

Table 3 shows the results of optokinetic nystagmus of crabs of which statocysts were removed. In general, optokinetic nystagmus was less frequently observed in bilateral statocystectomized crabs. A remarkable difference in appearance of optokinetic nystagmus according to the position was not observed.

DISCUSSION

In invertebrates like crabs, special organs called statocysts, concerned with the maintenance of equilibrium, appear. Their general arrangement is that of a vesicle lined internally by ciliated epithelial cells and containing a calcareous concretion. Kreidl showed in crayfish that the function of the statocysts is connected with the position of the otoliths and with the equilibrium by substituting iron fillings for the calcareous otolith. In 1913, Wéhn reported on the equilibrium function of the river crayfish, i.e. when the crayfish is inclined to one side, the eyes are deviated to the opposite side, and the claw on the same side as the inclination of the body and

TABLE 1 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B a and B b)*

No of Crab	Position of body			Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Right side	Left side	
1	13	13	6	→
2	12	12	5	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.5±3.9	14.4±5.6	4.9±2.9	
9	7	2	14	←
10	8	0	13	←
11	13	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	12	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	15	←
Mean	12.8±4.3	4.0±4.4	13.1±8.4	

TABLE 2 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A a and A b)*

No of Crab	Position of body			Direct of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	
17	12	4	0	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	6	→
24	24	21	8	→
Mean	14.0±6.1	15.0±7.1	5.0±4.5	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	←
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	18	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3±6.1	14.3±4.9	4.6±3.0	

TABLE 3. Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in bilateral statocystectomized crabs

No. of Crab	Position of body					Direct. of Opt. N. S.
	Horizontal	Forward	Backward	Right side	Left side	
23	13	8	14			←
34	2	2	1			←
25	1	1	3			→
26	2			2	0	←
36	2			0	0	→
37	3	3	5			→
28	2	3	4			←
3	3			1	4	→
4	2			3	2	←
30	1	0	0			←
32	3	3	3			→
40	3			1	1	←
41	1			1	1	→
Mean	2.8	2.9	4.3	1.2	1.3	

was not frequently observed, while optokinetic nystagmus directed to the opposite side from the inclination of the crab was frequently observed as well as in horizontal position.

In both groups A, a, and A, b, optokinetic nystagmus was not frequently observed in the backward position, but optokinetic nystagmus was frequently observed in the forward position.

4. Results of crabs of which statocysts were removed

Table 3 shows the results of optokinetic nystagmus of crabs of which statocysts were removed. In general, optokinetic nystagmus was less frequently observed in bilateral statocystectomized crabs. A remarkable difference in appearance of optokinetic nystagmus according to the position was not observed.

DISCUSSION

In invertebrates like crabs, special organs called statocysts, concerned with the maintenance of equilibrium, appear. Their general arrangement is that of a vesicle lined internally by ciliated epithelial cells and containing a calcareous concretion. Kneidl showed in cray-fish that the function of the statocysts is connected with the position of the otoliths and with the equilibrium by substituting iron fillings for the calcareous otolith. In 1913, Köhn reported on the equilibrium function of the river crayfish, i.e. when the crayfish is inclined to one side, the eyes are deviated to the opposite side, and the claw on the same side as the inclination of the body and

TABLE 1 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B a and B b)*

No. of Crab	Position of body			Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Right side	Left side	
1	13	13	8	→
2	12	12	5	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.5±3.0	14.4±5.6	4.9±2.9	
9	7	4	14	←
10	8	0	13	←
11	13	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	12	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	16	←
Mean	12.8±4.3	4.0±4.1	13.1±6.4	

TABLE 2 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A a and A b)*

No. of Crab	Position of body			Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	
17	12	4	0	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	6	→
24	24	21	8	→
Mean	14.0±6.1	14.0±7.0	5.0±4.5	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	←
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	11	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3±4.1	14.3±4.9	4.6±3.0	

suggest an alternate conclusion. There are enzymatic activity differences in the mallei and incudes of patients with otosclerosis, two elevated, two lowered, and two unchanged with respect to activities in ossicles from normal individuals in addition to the low alkaline phosphatase activity reported by Maurer. While in this investigation no alkaline phosphatase activity was found in the extract, it may have been present in the residue as Maurer's findings were based on determinations made on whole bone, not in extracts. In any case, these are cellular differences. The possibility of a fibrillar difference as concluded by Maurer may be a valid one and could be related to the cellular differences noted. The results of these investigations lend further support to the assumption that otosclerosis develops on the basis of a generalized mesenchymopathy which manifests itself in certain biochemical differences in the supporting tissues (Solfer *et al.*, 1964; Aralan & Ricci, 1960; Ricci, 1962).

ACKNOWLEDGMENT

Special acknowledgment and thanks to J. H. T. Rambo, M.D., New York City for his efforts for contributing the heads of mallei and incudes obtained from amputation of the lateral semicircular canal in otosclerotic patients.

We wish to express our sincere appreciation to Miss Karen Weaver for her assistance in preparing this manuscript.

We also wish to thank the Department of Pathology, Good Samaritan Hospital, Dayton, Ohio, especially Drs. J. B. McMullan and L. H. van der Hoeven for their co-operation in obtaining control materials.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden perall gewonnen Hammerköpfe und Ambosse von Patienten mit klinisch diagnostizierter Otosklerose als Kontrollen dienten Gehörknöchelchen von Patienten, die klinisch frei von Otosklerose waren und autopsisch keinerlei Anzeichen von Leber- oder Nierenkrankheiten aufwiesen. Die Gehörknöchelchen wurden unter flüssigem Stickstoff zerrieben und mit 0.15 M Kaliumphosphat-Puffer extrahiert. Die Extrakte wurden für Gesamt-Eiweiss und für ererbte Enzym-Aktivitäten analysiert. Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung der Hammerköpfe und Ambosse von Patienten mit und ohne klinische Otosklerose wurden gefunden, während sich keinerlei Verschiedenheiten zwischen Hammerköpfen und Ambossen von Normalen anderer Herkunft zeigten. Die Gesamt-Eiweissmenge, welche von Hammerköpfen oder Ambossen extrahiert wurde, war um 50% grösser als die der Normalen. Verschiedenheiten zwischen beiden Gruppen von Gehörknöchelchen zeigten sich auch im Gehalt an Laktat-Dehydrogenase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Aldolase, Aspartat-Aminotransferase sowie saurer und alkalischer Phosphatase. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten unter Umständen dafür sprechen, dass bei Otosklerose eine generalisierte Stoffwechselstörung besteht, die durch gewisse biochemische Veränderungen in den Stützgeweben gekennzeichnet ist.

no overlapping. There were only small variations in the amounts of protein extracted from ossicles taken from patients with otosclerosis.

The increase in LDH activity parallels that of the protein but not to the same extent. This increase is 25% as compared to 50% for protein. The activity of AAT is also increased in ossicles from otosclerotic individuals. This indicates that the LDH and AAT activities increase along with the increase in protein concentration in the extract.

Acid phosphatase activity in the extract was decreased 50% in otosclerotics as compared with normals. A decrease was also found in G-6-P activity. These results indicate that the activities of these two enzymes decrease in spite of an increase in the protein concentration.

Aldolase and MDH activities show no differences between normals and otosclerotics, indicating that activities of these enzymes do not parallel an increase in the protein concentration of the extract.

If the enzymatic activities are expressed in micrograms per milligram of protein in the extract, results differ from those obtained by calculation on micromoles per milliliter of extract. There is no difference between the values for LDH activity in otosclerotics and normals. The activities of all the other enzymes determined show a decrease in otosclerotics. This does not however contradict the observations made above as these results are obviously due to the inherent difference in the amount of protein present in the ossicles of the two groups, otosclerotic and normal.

The values for total protein and for enzymatic activity from patients with otosclerosis are essentially the same for both malleus and incus. This similarity is also found in normal individuals. Since the malleus and incus are not generally considered to be involved in otosclerosis, these similarities indicate the presence of a generalized metabolic disorder.

One important fact should be kept in mind, however in comparing and interpreting results obtained in otosclerotics and non-otosclerotics. There are at present no clinical tests available which permit the recognition of otosclerosis without stapedial ankylosis. Therefore, undetected otosclerosis in the "non-otosclerotic" group could influence the results obtained.

Results showing an increase in total nitrogen content and a decrease in alkaline phosphatase activity in malleus, incus, and stapes tissues from patients with otosclerosis lead Maurer to the conclusion that the elevated total nitrogen is due to an increase in the collagen fibrils of the bone of these individuals. The collagen fibrils of bone are resistant to extraction by the concentration of the phosphate buffer used. Therefore it can be assumed that only salt soluble protein was removed by Maurer, most of which is cellular in origin. Given the existence of an increase in the amount of extractable protein in tissues from otosclerotics as shown by this investigation, one would expect the increase of total nitrogen. However the very small amount of protein extracted from the bone would not have been detected in the total micro-kjeldahl nitrogen determination used by Maurer. Therefore the results in this paper extend Maurer's findings and

suggest an alternate conclusion. There are enzymatic activity differences in the mallei and incudes of patients with otosclerosis, two elevated, two lowered, and two unchanged with respect to activities in ossicles from normal individuals in addition to the low alkaline phosphatase activity reported by Maurer. While in this investigation no alkaline phosphatase activity was found in the extract, it may have been present in the residue as Maurer's findings were based on determinations made on whole bone, not in extracts. In any case, these are cellular differences. The possibility of a fibrillar difference as concluded by Maurer may be a valid one and could be related to the cellular differences noted. The results of these investigations lend further support to the assumption that otosclerosis develops on the basis of a generalized mesenchymopathy which manifests itself in certain biochemical differences in the supporting tissues (Solfer et al 1965 Arulan & Ricci, 1960 Ricci, 1962)

ACKNOWLEDGMENT

Special acknowledgment and thanks to J. H. T. Rambo, M.D. New York City for his efforts for contributing the heads of mallei and incudes obtained from penetration of the lateral semicircular canal in otosclerotic patients.

We wish to express our sincere appreciation to Miss Karen Weaver for her assistance in preparing this manuscript.

We also wish to thank the Department of Pathology Good Samaritan Hospital, Dayton, Ohio, especially Drs. J. H. McMullan and E. H. van der Horven for their co-operation in obtaining control materials.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden perall gewonnene Hammerköpfe und Ambosse von Patienten mit klinisch diagnostizierter Otosklerose als Kontrollen dienen Gehörknöchelchen von Patienten, die klinisch frei von Otosklerose waren und autopsisch keine Anzeichen von Leber- oder Nierenkrankheiten aufwiesen. Die Gehörknöchelchen wurden unter physiologischem Stickstoff zerrieben und mit 0.1 M Kaliumphosphat-Puffer extrahiert. Die Extrakte wurden für Gesamt-Eiweiß und für verschiedene Enzym-Aktivitäten ausgewertet. Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung der Hammerköpfe und Ambosse von Patienten mit und ohne klinische Otosklerose wurden gefunden während sich keinerlei Verschiedenheiten zwischen Hammerköpfen und Ambossen von Normalen anderer Herkunft zeigten. Die Gesamt-Eiweißmenge, welche von Hammerköpfen oder Ambossen von Otosklerotikern extrahiert wurde, war um 30% größer als die der Normalen. Verschiedenheiten zwischen beiden Gruppen von Gehörknöchelchen zeigten sich auch im Gehalt an Laktat-Dehydrogenase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Aspartat-Aminotransferase sowie saurer und alkalischer Phosphatase. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten unter Umständen dafür sprechen, dass bei Otosklerose ein generalisierte Stoffwechselstörung besteht, die durch gewisse biochemische Veränderungen in den Stützgeweben gekennzeichnet ist.

no overlapping. There were only small variations in the amounts of protein extracted from ossicles taken from patients with otosclerosis.

The increase in LDH activity parallels that of the protein but not to the same extent. This increase is 25% as compared to 50% for protein. The activity of AAT is also increased in ossicles from otosclerotic individuals. This indicates that the LDH and AAT activities increase along with the increase in protein concentration in the extract.

Acid phosphatase activity in the extract was decreased 50% in otosclerotics as compared with normals. A decrease was also found in G-6-P activity. These results indicate that the activities of these two enzymes decrease in spite of an increase in the protein concentration.

Aldolase and MDH activities show no differences between normals and otosclerotics, indicating that activities of these enzymes do not parallel an increase in the protein concentration of the extract.

If the enzymatic activities are expressed in micrograms per milligram of protein in the extract, results differ from those obtained by calculation on micromoles per milliliter of extract. There is no difference between the values for LDH activity in otosclerotics and normals. The activities of all the other enzymes determined show a decrease in otosclerotics. This does not, however, contradict the observations made above as these results are obviously due to the inherent difference in the amount of protein present in the ossicles of the two groups, otosclerotic and normal.

The values for total protein and for enzymatic activity from patients with otosclerosis are essentially the same for both malleus and incus. This similarity is also found in normal individuals. Since the malleus and incus are not generally considered to be involved in otosclerosis, these similarities indicate the presence of a generalized metabolic disorder.

One important fact should be kept in mind, however, in comparing and interpreting results obtained in otosclerotics and non-otosclerotics. There are at present no clinical tests available which permit the recognition of otosclerosis without stapedial ankylosis. Therefore, undetected otosclerosis in the 'non-otosclerotic' group could influence the results obtained.

Results showing an increase in total nitrogen content and a decrease in alkaline phosphatase activity in malleus, incus, and stapes tissues from patients with otosclerosis lead Maurer to the conclusion that the elevated total nitrogen is due to an increase in the collagen fibrils of the bone of these individuals. The collagen fibrils of bone are resistant to extraction by the concentration of the phosphate buffer used. Therefore it can be assumed that only salt soluble protein was removed by Maurer, most of which is cellular in origin. Given the existence of an increase in the amount of extractable protein in tissues from otosclerotics as shown by this investigation, one would expect the increase of total nitrogen. However, the very small amount of protein extracted from the bone would not have been detected in the total micro-Kjeldahl nitrogen determination used by Maurer. Therefore the results in this paper extend Maurer's findings and

cluded that there is a difference between the two ears in the ease with which verbal material is perceived, order effects do occur and can accentuate left-right differences in dichotic listening. Kimura's (1961 b) demonstration of a relation between lateral asymmetry in dichotic listening and speech lateralization employed a free recall procedure. Consequently her data confound perceptual effects with order effects. One might ask, therefore, whether cerebral dominance is related to the perceptual asymmetry or to the order effect.

Three lines of evidence converge to suggest that the perceptual asymmetry is, in fact, related to cerebral dominance. First of all there is a high correlation (.49) between right-ear dominance in the free recall situation and in the ordered recall situation (Zurif 1966). Second, recent evidence would indicate that there is a relation between handedness and cerebral dominance (Milner Branch & Rasmussen, 1964) and those studies which have employed large numbers of left handers have found that they are more likely to identify more material from the left ear both with free recall (Bryden, 1966 b; Satz *et al.* 1965; Zurif 1966) and ordered recall (Bryden, 1966; Zurif 1966). Third, some factor must lead to the tendency to report the material from the right ear first, and it seems more parsimonious to attribute this to the same perceptual effect that leads to the overall right-ear superiority (Bryden 1963).

ZUSAMMENFASSUNG

In dichotischen Hörprüfungen wird verbale Reizung des rechten Ohres genauer identifiziert als nicht verbale Reizung des linken Ohres. Dieses Ergebnis wurde unterschiedlicher perzeptueller Leistungsfähigkeit der zwei Hemisphären und vorgezogener Reihenfolge in Identifizierung des Reizmaterials zugeschrieben. Vier verschiedene Modelle für dieses Ergebnis werden besprochen. Ein dichotisches Hörprüfungsverfahren wird beschrieben, in welcher sich die mit dem rechten Ohr überlegene Identifizierung sowohl für das zuerst als auch für das zweiten erhaltene Reizmaterial ergab. Unter Einbeziehung dieses Ergebnisses und auch anderer einschlägiger Literatur scheint die Schlussfolgerung berechtigt, dass die genauere Identifizierung mit dem rechten Ohr in dichotischen Hörprüfungen einen Wahrnehmungsfaktor zuschreiben sei.

REFERENCES

- BARTZ, W. H., SATZ, P. and PENNELL, EILEEN, 1967. Grouping strategies in dichotic listening. The effects of instructions, rate, and ear asymmetry. *J. Exp. Psychol.* **73**, 122.
- BARTZ, W. H., SATZ, P., PENNELL, EILEEN, and LALL, J. R., 1967 b. Meaningfulness and laterality in dichotic listening. *J. Exp. Psychol.* **73**, 201.
- BORACHOWSKI, J. G., SCHMIDT, O. and STUTZ, J. L., 1965. Ear preference and abstractness in dichotic listening. *Psychon. Sci.* **3**, 547.
- BRODERSKY, D. E. and GARDNER, MARGARET, 1966. Accuracy of recognition for speech presented to the right and left ears. *Quart. J. Exp. Psychol.* **18**, 359.

by using a forced-choice response procedure, and also obtained evidence for a right-ear superiority. Murphy (1968) found shorter reaction times to a word presented to the right ear than to one presented simultaneously to the left ear. Finally a number of studies have shown a right-ear superiority using an ordered recall procedure in which the subject reports the left ear first on half the trials and the right ear first on half the trials (Bartz *et al* 1967 a Borkowski Spreen & Stutz, 1965 Bryden, 1963, 1965 Satz *et al* 1965 Zurif 1966) Inglis & Ankus (1965) however failed to obtain any consistent lateral asymmetry in an ordered recall experiment. Even with this one exception the data would indicate that the order-effect model (Fig 1 a) is completely untenable.

To distinguish between the other models, it is necessary to examine lateral differences for the immediate channel and for the storage channel separately. Here the data are more equivocal. The data presented earlier in this paper would indicate that there is at least as large a difference between ears on the immediate channel as on the storage channel. Similarly Borkowski *et al* (1965) found a right-ear superiority of 7% on the immediate recall channel and one of 6% on the storage channel. In contrast, Satz *et al* (1965) report a 4% difference on the immediate channel and one of 11% on the delayed channel.

The differential storage model (Fig 1 b) predicts a larger right-ear superiority on the storage channel than on the immediate channel. This model fits the Satz *et al* (1965) data, but not the data from the other studies. The perceptual model (Fig 1 c) predicts a right-ear superiority on both the immediate and storage channels. It clearly fits the data of the present study and those of Borkowski *et al* (1965) but not those of Satz *et al* (1965).

Rather than postulating that one model applies to some experiments while another model applies to other experiments, it is more parsimonious to invoke a single model. The one model which will fit all the data is the perceptual threshold model (Fig 1 d). With this model a right-ear superiority will not appear on the immediate recall channel until the task is made sufficiently difficult to produce some errors on that channel. The task used by Borkowski *et al* (1965) (3 pairs of phonetically balanced words from a large sample) is more difficult than that used by Satz *et al* (1965) (4 pairs of numbers). The data presented in the present paper also show a tendency for right-ear superiority to increase with task difficulty.

In conclusion, it would seem that there is no evidence to support Inglis (1965) contention that laterality effects in dichotic listening are due to order-effects. Furthermore the hypothesis that laterality effects represent hemisphere differences in storage processes must also be rejected. Lateral asymmetry in dichotic listening must, it seems, be attributed to perceptual differences, as Kimura (1961 a 1961 b 1962, 1963 a) has argued.

One final point deserves mention. While the present review has con-

cluded that there is a difference between the two ears in the case with which verbal material is perceived, order effects do occur and can accentuate left-right differences in dichotic listening. Kimura's (1961*b*) demonstration of a relation between lateral asymmetry in dichotic listening and speech lateralization employed a free-recall procedure. Consequently her data confound perceptual effects with order effects. One might ask, therefore, whether cerebral dominance is related to the perceptual asymmetry or to the order effect.

Three lines of evidence converge to suggest that the perceptual asymmetry is, in fact, related to cerebral dominance. First of all, there is a high correlation (.49) between right-ear dominance in the free recall situation and in the ordered recall situation (Zurif 1966). Second, recent evidence would indicate that there is a relation between handedness and cerebral dominance (Milner Branch & Rasmussen, 1964) and those studies which have employed large numbers of left handers have found that they are more likely to identify more material from the left ear both with free recall (Bryden, 1966*b*; Satz *et al.* 1965; Zurif 1966) and ordered recall (Bryden, 1966a; Zurif, 1966). Third, some factor must lead to the tendency to report the material from the right ear first, and it seems more parsimonious to attribute this to the same perceptual effect that leads to the overall right-ear superiority (Bryden, 1963).

ZUSAMMENFASSUNG

In dichotischen Hörprüfungen wird verbale Reizung des rechten Ohres genauer identifiziert als entsprechende Reizung des linken Ohres. Dieses Ergebnis wurde unterschiedlicher perzeptiver Leistungsfähigkeit der zwei Hemisphären und vorgezogener Reihenfolge in Identifizierung des Reizmaterials zugeschrieben. Vier verschiedenen Modelle für dieses Ergebnis werden besprochen. Ein dichotische Hörprüfung wird beschrieben, in welcher ich die mit dem rechten Ohr überlegene Identifizierung sowohl für das zuerst als auch für das zweitens erkannte Reizmaterial ergab. Unter Einbeziehung dieses Ergebnisses und auch anderer einschlägiger Literaturfälle scheint die Schlussfolgerung berechtigt, dass die genauere Identifizierung mit dem rechten Ohr in dichotischen Hörprüfungen einem Wahrnehmungseffekt zuzuschreiben sei.

REFERENCES

- BARTZ, W. H., SATZ, P. and FENWELL, EILEEN, 1967*a*. Grouping strategies in dichotic listening: The effects of instructions, rate, and ear asymmetry. *J. Exp. Psychol.*, 74, 121.
- BARTZ, W. H., SATZ, P., FENWELL, EILEEN, and LALLY, J. R., 1967*b*. Meaningfulness and laterality in dichotic listening. *J. Exp. Psychol.*, 73, 284.
- BROUHA, J. G., SPERRY, O. and STULTZ, J. L., 1965. Ear preference and abstractness in dichotic listening. *Psychon. Sci.*, 3, 547.
- BROUHA, D. E. and GROSSMAN, MARGARET, 1964. Accuracy of recognition for speech presented to the right and left ears. *Quart. J. Exp. Psychol.*, 16, 339.

- BRYDEN M. P. 1962 Order of report in dichotic listening *Canad. J. Psychol.* 16, 291
- 1963: Ear preference in auditory perception. *J. Exp. Psychol.* 65, 103.
- 1964: The manipulation of strategies of report in dichotic listening *Canad. J. Psychol.* 18, 126
- 1965 Tachistoscopic recognition, handedness, and cerebral dominance *Neuropsychologia* 3, 1
- 1966a: Short term memory for unbalanced dichotic lists. *Psychon. Sci.* 8, 378.
- 1966b Results of testing at the 1965 Canadian National Exhibition. I Dichotic Listening Unpublished manuscript Univ. of Waterloo.
- DINNA, D. 1964: Perception of dichotic and monaural verbal material and cerebral dominance in speech *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 58, 73
- INGLIS, J., 1965 Dichotic listening and cerebral dominance. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 60, 231
- 1966 Some sources of variation in dichotic listening performance. Paper presented as part of symposium on Dichotic Listening Implications for Short term Memory and Cerebral Dominance Midwestern Psychological Association, Chicago
- INGLIS, J. and ANKUS, MARY N. 1965 Effects of age on short term storage and serial rote learning *Brit. J. Psychol.* 56, 183.
- KIMURA, DORRIS 1961a: Some effects of temporal lobe damage on auditory perception. *Canad. J. Psychol.* 15, 166
- 1961b Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli *Canad. J. Psychol.* 15, 168
- 1962 Perceptual and memory functions of the left temporal lobe—a reply to Dr Inglis *Canad. J. Psychol.* 16, 18
- 1963a A note on cerebral dominance in hearing *Acta Otolaryng.* (Stockh.) 56, 617
- 1963b Speech lateralization in young children as determined by an auditory test. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 56, 899
- 1964 Left right differences in the perception of melodies *Quart. J. Exp. Psychol.* 16, 355
- MILNER, BRENDA, BRANCH, C., and RASMUSSEN, T. 1964 Observations on cerebral dominance. In de Renzi, A. V. S. & O'Connor M. (Ed.) *Ciba Foundation Symposium on Disorders of Language* London, Churchill, pp. 200 f
- MURPHY A. 1966: Cerebral dominance and auditory perception. Paper presented at Eastern Psychological Association meeting, New York.
- SATZ, P. ACHENBACH, R., PATTISHALL, E., and FELL, EILEEN, 1963: Order of report, ear asymmetry and handedness in dichotic listening *Cortex* 1, 377
- SHANKWEILER, D. 1966 Effects of temporal lobe damage in perception of dichotically presented melodies. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 62, 116
- SHANKWEILER, D. and STUPPERT-KRUMHOLTZ M. 1966 Lateral difference in perception of dichotically presented synthetic consonant vowel syllables and of dyadic vowels. Paper presented at Acoustical Society of America meeting, Boston.
- TAYLOR, L. B. 1962: Perception of digits presented to right and left ears in children with reading difficulties. Paper presented at Canadian Psychological Association meeting, Hamilton, Ont.
- WITKOWSKI SANDRA, 1963 Perception of auditory stimuli in children with learning problems. Unpublished M.Sc. (Appl.) project McGill Univ.
- ZURIF, E. B., 1966 Unpublished manuscript, Univ. of Waterloo.

Dep. of Psychology University of Waterloo
Waterloo Ontario Canada

Received October 23 1966

Acta
OTO LARYNGOLOGICA

APPENDIX TO VOL. 63, FASC. 2-3

"COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM AMICITIAE SACRUM"

TABLE RONDE

LA CELLULE SENSORIELLE DE L'ORGANE DE CORTI

Almqvist & Wiksells
BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG
UPPSALA 1967

TABLE RONDE

LA CELLULE SENSORIELLE DE L'ORGANE DE CORTI

*Ses modifications histologiques ultra-structurales et électro-physiologiques
lors de son atteinte par différents agents — sa protection*

Modérateur MICHEL PORTMANN *Bordeaux*

Participants HANS EXSTRÖM, *Göteborg*

H. SPOENDLIN, *Zürich*

JACQUES DARROUZET *Bordeaux*

JEAN MARIE ARAM, *Bordeaux*

INTRODUCTION

MICHEL PORTMANN (*Modérateur*)

La surdité de perception par atteinte dégénérative des cellules ciliées de l'organe de Corti reste, à l'heure actuelle, l'un des problèmes les plus difficiles à résoudre pour l'otologie moderne. Malgré les espoirs thérapeutiques de ces dernières années, il faut avouer que nous sommes, la plupart du temps, désarmés devant ces surdités, si nombreuses dans nos consultations, inexorablement fixées ou évolutives malgré les traitements médicaux, si difficiles à appareiller et, par ailleurs, malheureusement inopérables. La solution thérapeutique ne pourra donc venir que d'une meilleure connaissance de la morphologie ultra structurale de ces éléments ciliés à l'état normal, de leur métabolisme, de leur fonctionnement dans la succession des phénomènes auditifs, de leur perturbation pathologique et d'une étude systématique des moyens de protection chimique ou physique qui pourraient, a priori, être opposés à leur dégénérescence.

C'est donc dans une perspective qui voulait être à long terme clinique et thérapeutique, qu'avec le Président Mounier-Kuhn, nous avons proposé à la discussion, de la part des Membres du Collegium, ce sujet essentiellement scientifique.

Depuis que Corti a décrit en 1851 l'appareil sensoriel qui porte son nom, il a fallu de nombreuses années pour connaître aussi parfaitement que possible la morphologie de la cellule ciliée. Les progrès réalisés par le microscope optique ont permis une description parfaite de la cellule et de l'organisation de l'ensemble de ses éléments le long de la membrane basilaire. En effet, Helmholtz, dès 1863, publie une description grossièrement identique au schéma actuel. Plus tard, Retzius fait une étude très précise de la cytoarchitecture de l'ensemble des cellules que les travaux récents ne font que confirmer.

Il n'est donc pas question de décrire ici la morphologie au microscope optique si bien connue de nous tous. Disons que la silhouette de l'organe

Attaché de Recherche à l'U.N.S.E.R.M.

de Corti était établie avant le début de ce siècle et qu'elle ne s'est précisée que dans les détails topographiques et cytologiques ainsi qu'en ce qui concerne les relations de la cellule sensorielle avec les autres structures et, notamment, avec le système nerveux.

A ce dernier point de vue, nous nous permettrons de rappeler l'importance de la découverte du système nerveux efférent cochléaire étudié dans sa portion centrale par Rasmussen et que nous avons personnellement travaillé en collaboration avec le Professeur Weber publiant dès 1951 nos premières recherches en ce domaine. La cellule sensorielle est innervée par deux sortes de fibres : les unes afférentes et les autres efférentes, schéma que le microscope électronique a entièrement confirmé depuis lors. L'histochimie, dont les premiers travaux sur ce point remontent à 1956 (Schuknecht et Churchill) confirme leur action cholinesthésique. Ce fait est très important car il fait rentrer la cellule de Corti dans le schéma physiologique général, permettant le fonctionnement contrôlé dit de « feed back » qui préside à toutes les réactions des circuits nerveux, même les plus élaborés.

Si les mécanismes hydrodynamiques de la stimulation sont maintenant bien connus, si la forme des événements électriques cochléaires et nerveux est relativement précise, du moins pour des stimulations acoustiques simples, le fonctionnement intime de la cellule ciliée elle-même reste obscur malgré que, depuis ces vingt dernières années, se multiplient les méthodes de recherche et les travaux les concernant.

Sur le plan morphologique : les dissections fines ou avec colorations, permettent une étude topographique parfaite. Les recherches avec techniques de coloration spéciales précisent certains systèmes. Le contraste de phase apporte une grande facilité dans l'étude des cils des différentes cellules et des fibres nerveuses. Le microscope électronique enfin visualise les structures intimes de la cellule.

Sur le plan physiologique : l'étude électro-physiologique avec macro-puis micro-électrode a permis de mettre au point un schéma électrique relativement simple dont les éléments de base sont les suivants, déjà proposés par von Békésy puis par Davis. Une source d'énergie au niveau de la stria vascularis, confirmée par les travaux histochimiques (Vosteen et Spoendlin) permet à l'endolymphe d'être l'objet du courant de base + (« D.C. potential ») une zone au niveau de la Cortilymphe nettement négative : les rampes périlymphatiques étant plus ou moins égales à zéro, zone prise comme référence.

Sur le plan chimique : (j'englobe dans ce terme de multiples techniques : histochimie, micro-analyses des liquides labyrinthiques, étude avec substances marquées, électrophorèse etc...) L'histochimie et l'étude des échanges établis, principalement de l'oxygène, et de leur répercussion électro-physiologique et auditive constituent un ensemble assez cohérent, mais trop riche dans le détail pour être traité en profondeur au cours de cette Table Ronde.

Il fallait donc choisir quelques aspects paraissant plus caractéristiques. On peut en effet analyser les résultats expérimentaux

— au point de vue microscopique (optique, contraste de phase ultra structure)

— au point de vue électro-physiologique

Ces recherches peuvent concerner la cellule normale (il s'agit en général de celle de l'animal) ou les cellules pathologiques par affection naturelle (rat albinos par exemple) ou par affection provoquée expérimentalement (trauma acoustique, intoxication par oto-toxique, suppression d'oxygène)

Enfin, il paraît intéressant de rechercher les substances qui pourraient servir à déterminer la protection des éléments cellulaires sensoriels contre les dégénérescences pathologiques ainsi obtenues.

C'est pour provoquer entre les Membres du Collegium, une discussion sur ces problèmes que nous avons eu l'idée de cette Table Ronde.

Nous ne pouvions mieux faire que de pressentir le Professeur Engström afin qu'il nous apporte le fruit du travail considérable que lui et ses collaborateurs ont réalisé dans ce domaine, et le Docteur Spoendlin collaborateur du Professeur Rüdel dont les travaux sont déjà autorité.

J'ai, par ailleurs, demandé à mes collaborateurs de nous donner quelques précisions sur leurs recherches toujours en cours dans mon Laboratoire

— le Docteur Darrouzet oto-histologiste, qui a d'ailleurs commencé la microscopie électronique et l'étude au contraste de phase à Göteborg sous la direction du Professeur Engström

— Monsieur Aran oto-électrophysiologiste licencié ès-Sciences, ingénieur en Electronique qui a travaillé plusieurs mois à l'électrophysiologie auditive sous la direction de Merle Lawrence à Ann Arbor

The Morphology of the Normal Sensory Cells

H. ENGSTRÖM

Our knowledge of the normal structure of the organ of Corti has advanced rapidly during the past fifteen years. The main reason for this is the development of new techniques of investigation. Microdissection, phase contrast and electron microscopy have to a great extent replaced earlier methods where decalcification and staining were used. Parallel to this increasing information about structural details, modern neurophysiological techniques and audiological methods have considerably enriched our knowledge of the function of cochlear sensory cells and nerve fibers.

Today it is assumed that cochlear sensory cells act as transducers for sound energy into electrical potentials. At the upper level of the organ of Corti, presumably in the hair cells, sound waves are transformed into currents, which are true electrical representations of the waves introduced into the ear. The full significance of these "cochlear microphonics" is not as yet known, but it is an intriguing problem to find out the morphological



FIG 2 Low power micrograph of some outer hair cells from the organ of Corti of a squirrel monkey. This figure is meant to show the general arrangement of the hair cells. Magnification 3000.

Both types of cells are situated in a complicated system of supporting cells which form an important and functionally integrated part of the organ of Corti. Some of these cells are true supporting cells, but we have the right to assume from their structural organization that they also are of importance for the nutrition of the hair cells.

Both inner and outer hair cells have many features in common. They have an upper surface provided with many stereocilia and a single modified

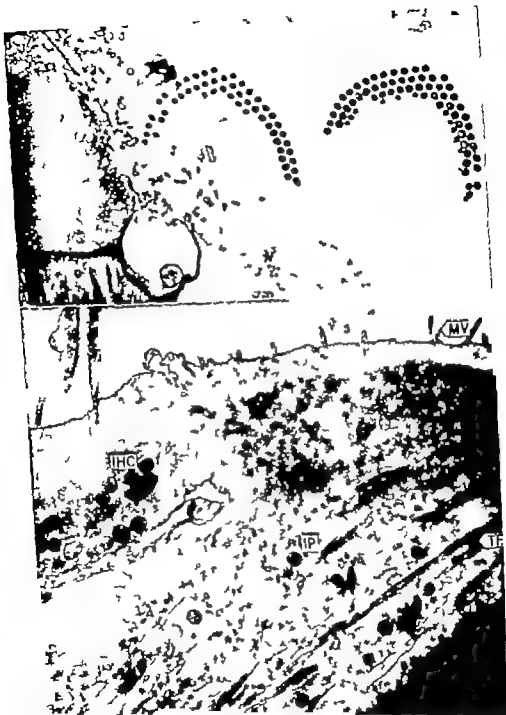


FIG. 2. A. Hair on outer hair cell of guinea pig cochlea sectioned parallel to the cuticular surface. The hairs on three hair cells are seen. The cell to the left is sectioned through the cuticle the other two slightly below the surface. 6750.
 B. Section through the upper part of inner hair cell (IHC) and an inner pillar (IP). The hair cell has sensory hairs, the pillar cell microvilli (MV) in the head portion of the pillars (tectorial) (TF) pass through reinforcement substance. 14,100.

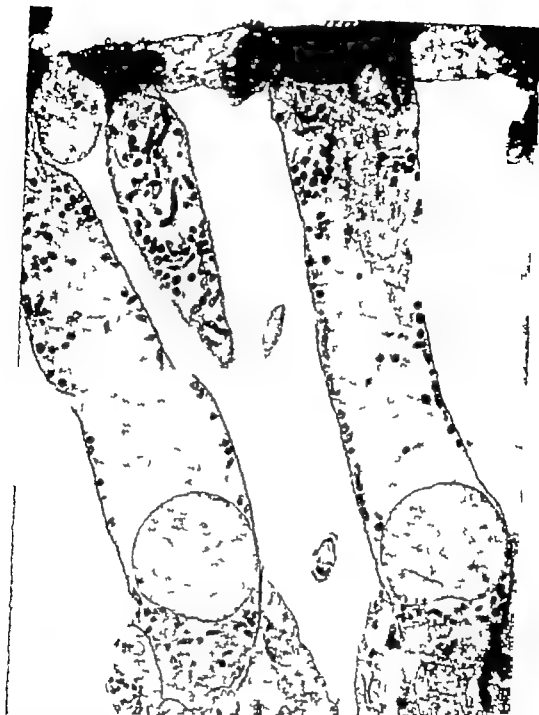


FIG. 2. Low power micrograph of an outer hair cell from the organ of Corti of a squirrel monkey. This figure illustrates the general arrangement of the hair cells. Magnification: 5000.

Both types of cells are situated in a complicated system of supporting cells which form an important and functionally integrated part of the organ of Corti. Some of these cells are true supporting cells, but we have the right to assume from their structural organization that they also are of importance for the nutrition of the hair cells.

Both inner and outer hair cells have many features in common. They have an upper surface provided with many stereocilia and a single modified



FIG. 2 A. Hairs on outer hair cells of guinea pig cochlea sectioned parallel to the cuticular plane. The hairs on three hair cells are seen. The cell to the left is sectioned through the cuticle, the other two slightly above the surface. 5μ .
 B. Section through the upper part of inner hair cell (IHC) and an inner pillar (IPC). The hair cell has sensory hairs, the pillar cell microvilli (MV). In the head portion of the pillar tonofibrils (TF) pass through reinforcement substance. $14,400\times$.

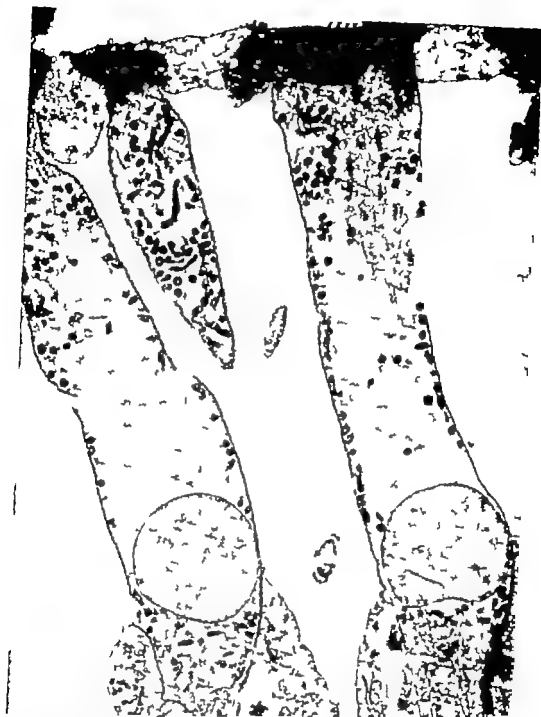
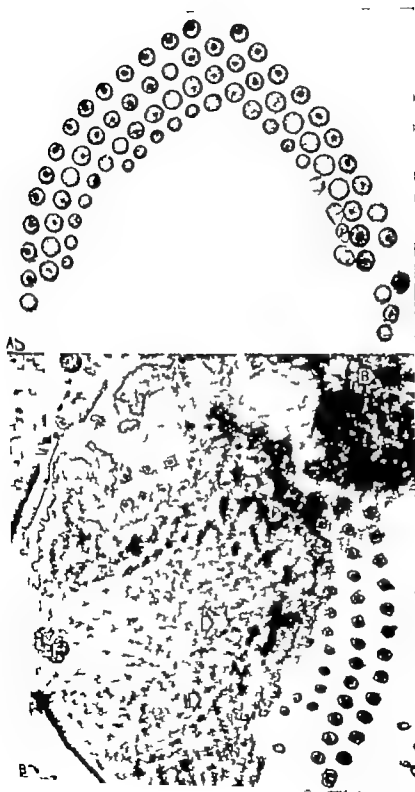


FIG. 2. Low power micrograph of some outer hair cells from the organ of Corti of squirrel monkey. This figure is meant to show the general arrangement of the hair cells. Magnification $\times 600$.

Both types of cells are situated in a complicated system of supporting cells which form an important and functionally integrated part of the organ of Corti. Some of these cells are true supporting cells, but we have the right to assume from their structural organization that they also are of importance for the nutrition of the hair cells.

Both inner and outer hair cells have many features in common. They have an upper surface provided with many stereocilia and a single modified



kinocilium also called a basal body. The stereocilia of the inner hair cell are fewer, longer and thicker than those of the outer hair cells. The hair closest to the basal body are the longest, the rest gradually taper to almost no length at all. The W form generally recognized on the outer hair cells is in reality only an illusion. Serial sectioning of many ears has clearly shown that the hair bearing surface shows a resemblance to that of vestibular epithelial cells, although a large number of hairs are only vestigial, scarcely protruding from the cuticular surface (Fig. 4).

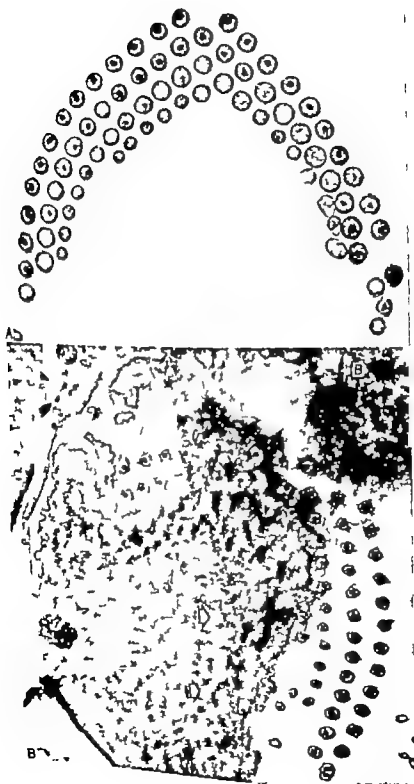
The region below the cuticle is very rich in cytoplasmic organelles (Figs. 3-5) in both inner and outer hair cells. Particularly so is the region below the basal body and in this region we find indications of early cellular damage from antibiotics, from noise and also structural changes in old age.

In the infracuticular region of outer hair cells, and sometimes further down in the cells there is found a system of rounded lamellar bodies, also called Hensen bodies. These can be recognized in our Figs. 1-6. They vary in form and size in different species. In the guinea pig they are often rounded, in the squirrel monkey they form rather flat conglomerates of discontinuous membranes. In the pores of these membranes we find particles of the glycogen type. The central cytoplasmic core of the supranuclear portion of the outer hair cell is rich in glycogen (Fig. 6). A similar system of discontinuous membranes is found along the vertical sides of the hair cells. In the squirrel monkey they form a single layer, in the guinea pig these membranes form a multilayered system with a large surface and they are presumably of great functional significance. In the infranuclear region the membranes are much less developed and they are not present at the afferent nerve endings. At the efferent endings they are replaced by the triple layered subsynaptic cisternae (Fig. 11).

In the inner hair cells there are no Hensen bodies, but the Golgi complexes, which are supposed to form the Hensen bodies, are well developed (Fig. 7). The nucleus of both inner and outer hair cells is round or slightly ovoid (Fig. 1) and shows structural modifications under different forms of damage. The region below the nucleus is rich in mitochondria in both inner and outer hair cells. The presence of these mitochondria indicate high enzymatic activity. As we now know a large part of energy release and storage is intermediated by the mitochondria. The presence of large numbers of mitochondria in

FIG. 4 A and B are both sections through the hairs of outer hair cells of a guinea pig cochlea. A is sectioned above the cuticular surface and it can be seen that the central core of the hairs of this is the outermost row of hairs. The core also reaches higher up in the hair proper.

In B the section has been made through the cuticular plate and the figure shows a well developed basal body (B) at the roots or basal portion of many stereocilia (11). Observe that the micrograph clearly shows the existence of hairs (or roots) large area (Arrows). $4 \times 23,500$, B $24,900$.



kinocillium, also called a basal body. The stereocilia of the inner hair cells are fewer, longer and thicker than those of the outer hair cells. The hairs closest to the basal body are the longest, the rest gradually taper to almost no length at all. The V form generally recognized on the outer hair cells is in reality only an illusion. Serial sectioning of many ears has clearly shown that the hair bearing surface shows a resemblance to that of vestibular epithelial cells, although a large number of hairs are only vestigial, scarcely protruding from the cuticular surface (Fig. 4).

The region below the cuticle is very rich in cytoplasmic organelles (Figs. 3, 5) in both inner and outer hair cells. Particularly so is the region below the basal body and in this region we find indications of early cellular damage from antibiotics, from noise and also structural changes in old age.

In the infracuticular region of outer hair cells, and sometimes further down in the cells there is found a system of rounded lamellar bodies, also called Hensen bodies. These can be recognized in our Figs. 1 & 2. They vary in form and size in different species. In the guinea pig they are often rounded, in the squirrel monkey they form rather flat conglomerates of discontinuous membranes. In the pores of these membranes we find particles of the glycogen type. The central cytoplasmic core of the supranuclear portion of the outer hair cell is rich in glycogen (Fig. 6). A similar system of discontinuous membranes is found along the vertical sides of the hair cells. In the squirrel monkey they form a single layer, in the guinea pig these membranes form a multilayered system with a large surface and they are presumably of great functional significance. In the infranuclear region the membranes are much less developed and they are not present at the afferent nerve endings. At the efferent endings they are replaced by the triple layered subsynaptic cisternae (Fig. 11).

In the inner hair cells there are no Hensen bodies, but the Golgi complexes, which are supposed to form the Hensen bodies, are well developed (Fig. 7). The nucleus of both inner and outer hair cells is round or slightly ovoid (Fig. 1) and shows structural modifications under different forms of damage. The region below the nucleus is rich in mitochondria in both inner and outer hair cells. The presence of these mitochondria indicate high enzymatic activity. As we now know a large part of energy release and storage is intermediated by the mitochondria. The presence of large numbers of mitochondria in

FIG. 4 A and B are both sections through the hairs of outer hair cells of guinea pig cochlea. A is sectioned above the cuticular surface and it can be seen that the central core of the hairs is thicker in the innermost row of hairs. The core also can be higher up in the hair proper.

In B the section has been made through the cuticular plate and the figure shows a well defined basal body (B), the roots, basal portions of many stereocilia (II). Observe that the micrograph clearly shows the verticality of hairs (or roots) and a large area (Arrows). A 23,500, B 24,900.



FIG. 6 Cross sectioned outer hair cell at the level of the lamellated bodies (HB) 18,700.

of the hair cells. Of great importance in this relation is the high glycogen content of these cells. There is a long discussion going on about the different possibilities of glycolysis in the cells.

The basal end of both inner and outer hair cells form synaptic contacts with afferent and efferent nerve endings. As these areas show a certain



FIG 5 Ho (1) section through somata of outer hair cell (OHC) and their surrounding support cell (SC). The fine structure of these cells are very distinct. 19,000

- 1) the infracuticular region (Figs. 1, 2 and 7)
- 2) along the vertical sides of the outer hair cells (Fig. 2)
- 3) in the infranuclear region (Figs. 8, 9)

indicates that these regions are of special importance in the energy turnover



Fig. 6. Cross sectioned outer hair cell at the level of the lamellated bodies (HB) 14,700.

of the hair cells. Of great importance in this relation is the high glycogen content of these cells. There is a long discussion going on about the different possibilities of glycolysis in the cells.

The basal end of both inner and outer hair cells form synaptic contacts with afferent and efferent nerve endings. As these areas show a certain



FIG 9 Infranuclear portion of an outer hair cell (OHC) with part of the nucleus seen (Nu) Squirrel monkey

Below the hair cell some efferent (NE1) and a large efferent (NE2) nerve ending. The contact area between the hair cell and the Deiters cell (DC) is seen to the right of the cell 17,300

impressive and form by far the largest volume of all nerve endings. Towards the upper part of the cochlea the efferent endings gradually decrease in volume commencing at the third row of outer hair cells, then including



Fig. 10. Base of an outer hair (OHC) cell of guinea pig cochlea with afferent (NE1) and efferent (NE2) endings. The hair cell is provided with synaptic bars to both afferent endings. 32,500.

the second row also, while all the way to the top of the cochlea the first row of outer hair cells has a generous efferent nerve supply. The afferent endings are almost of the same size throughout the cochlea.

The large volume and number of the efferent endings was found by electron microscopy (Engström) and has been verified by other investigators. Its full significance is still obscure but it is generally believed that it forms a feed back system of importance for inhibition and for contrast effects. In this relation it is of extreme interest to elucidate the neural interrelation of the cochlear sensory cells. We have often been asked as to whether there exists morphological evidence for lateral inhibition. This also involves the problem as to whether efferents reach nearby cells in the organ of Corti without leaving the organ itself. Such a system has not, however, yet been found.

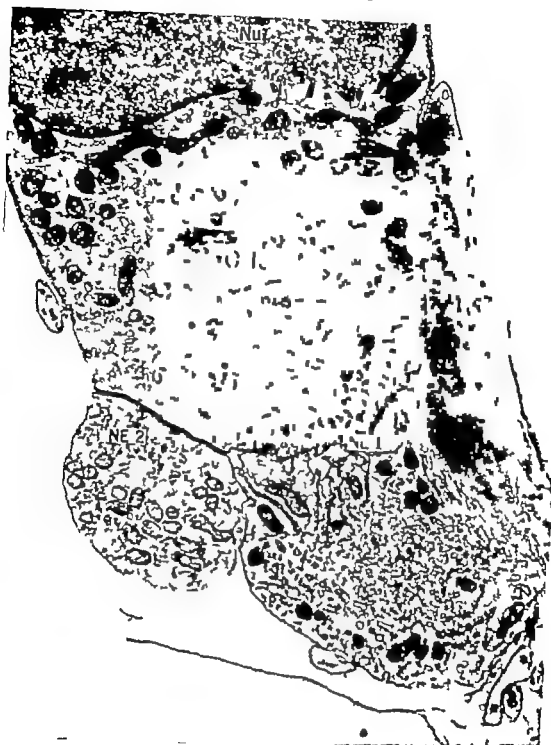
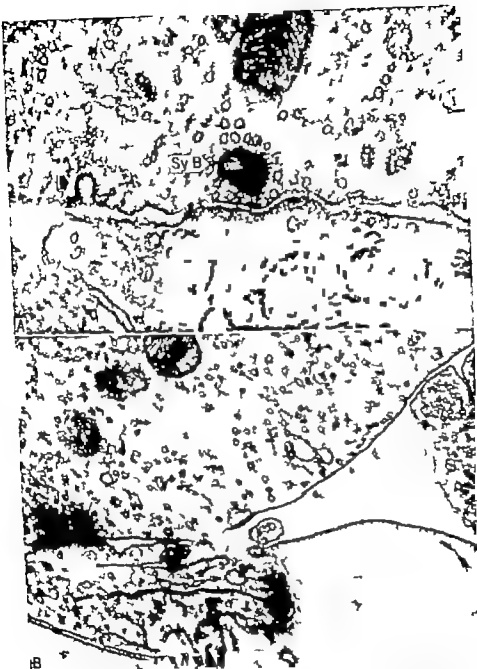


FIG. 9. Intraultracellular portion of an outer hair cell (OHC) with part of the nucleus seen (Nu). Squirrel monkey.

Below the hair cell some efferent (NE1) and one large efferent (NE2) nerve ending. The contact area between the hair cell and the Deiters cell (DC) is seen at the right of the cell. $\times 17,300$.

impressive and form by far the largest volume of all nerve endings. Towards the upper part of the cochlea the efferent endings gradually decrease in volume commencing at the third row of outer hair cells, then including



at the synaptic region of a nerve ending. Similar bodies or bars may be found also in some instances in supporting cells. This makes their function very problematic.
A: 61,000, B: 62,800.

Le Modérateur J demandai à Engström de reprendre la parole pour nous décrire les troubles pathologiques. Les Membres du panel ont ensuite spécialement étudié des désordres provoqués par les oto-toxiques.

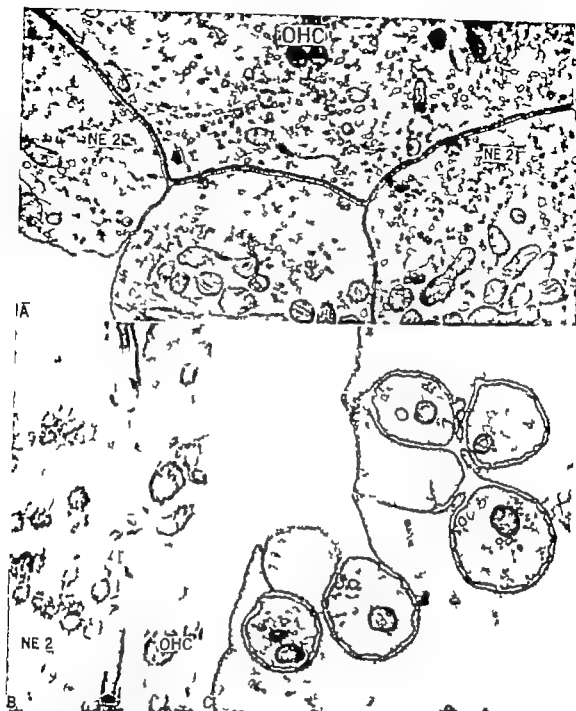


FIG. 11 A Three afferent endings (NE2) below the base of an outer hair cell (OHC) of a squirrel monkey.

Observe the multivesicular subsynaptic cistern (Arrow) seen at higher magnification in B. In the latter figure the afferent ending (NE2) is bordered by its membrane the comes the synaptic space (Arrow) bordered to the right by the plasma membrane of the outer hair cell (OHC). At a small distance from the plasma membrane the subsynaptic cistern can be seen. A: 27,000, B: 83,000. C. S. m. cross sectioned pironeurons from a squirrel monkey. Observe the filling of the Deltacell around the nerve fibers and also the neurotubuli of the fibers. 83,000.

FIG. 12 A Inner hair cell with synaptic body (Sv B) inside the dark synaptic area squirrel monkey. Observe also the innervation (Arrow) which is first seen at the nerve endings. It may be a presynaptic or the synaptic bar. B. Two synaptic bodies.

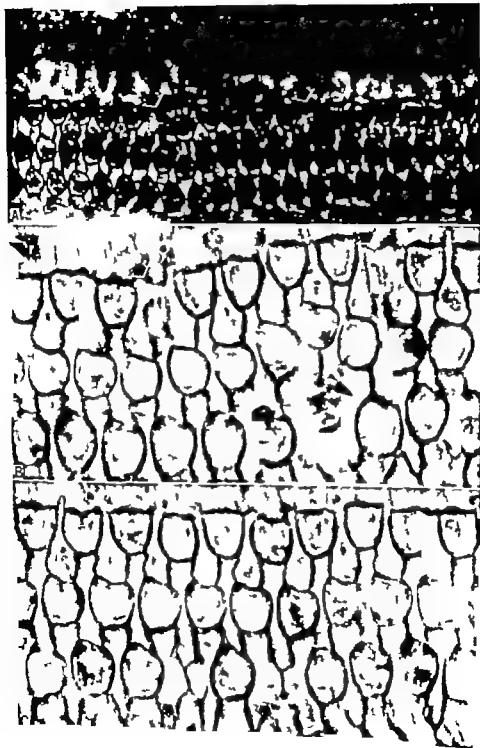




FIG. 2. Extensive damage in the organ of Corti of a guinea pig, which had received injection of kanamycin (300 mg/kg 14). Typical collapse figures especially in the second row (2). The first row (1) is completely destroyed as also some cells in the third row condensation damage to inner hair cells. $\times 1500$

noise recording and data processing. All exposures have been made according to previously planned schedules. A full report of this very large material is in preparation.

The exposures have been of many different kinds and with sound pressure levels, frequencies and survival times carefully planned and recorded. The following types of exposures have been used:

- 1) Exposures to pure tones of different frequencies
- 2) Exposures to white noise

FIG. 3. A, B and C are micrographs of the organ of Corti from a guinea pig (1/51 cell from the base) showing the survival of degeneration seen in the damaged region. There are several cell damaged, most in the first row but in C even one or two third row cells are missing. The animal had been exposed to helicopter noise for two hours during the consecutive day and killed one week after the last exposure. A: 30 min and C: 1300.

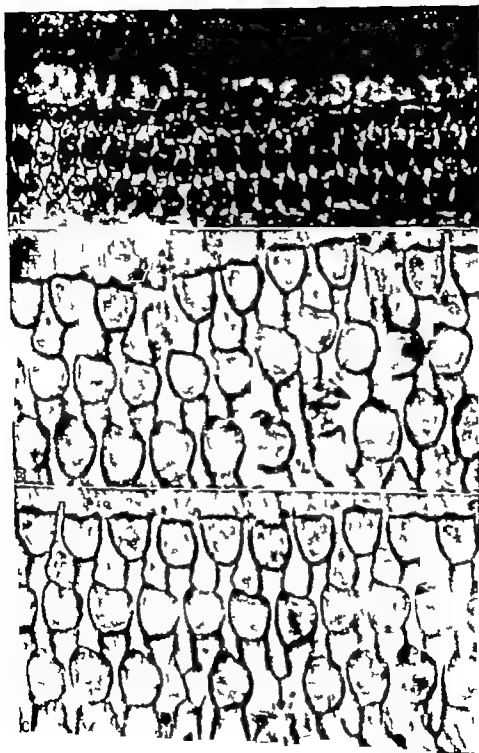




FIG. 2 Extensive damage in the organ of Corti of a guinea pig, which had received injection of kanamycin (300 mg/kg 14). Typical coil-pipe figures especially in the second row (2). The first row (1) is completely destroyed and also some cells in the third row considerable damage to the outer cells. 1500

noise recording and data processing. All exposures have been made according to previously planned schedules. A full report of this very large material is in preparation.

The exposures have been of many different kinds and with sound pressure levels, frequencies and survival times carefully planned and recorded. The following types of exposures have been used:

- 1) Exposures to pure tones of different frequencies
- 2) Exposures to white noise

FIG. 3. A, B and C are micrographs of the organ of Corti from a squirrel monkey (1 coil from the base) showing the varying degree of degeneration in the damaged region. The several cells damaged, most in the first row but in C even one or two third row cells are missing. The animal had been exposed to helicopter noise for two hours during five consecutive days and killed one week after the last exposure. A: 750, B and C: 1500.

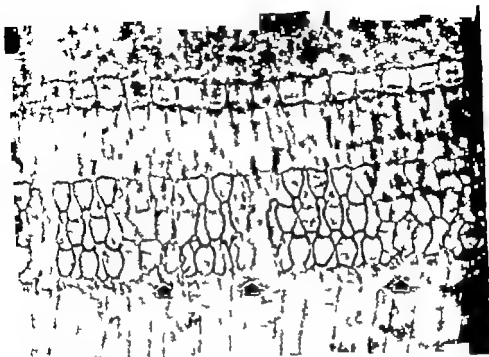


Fig. 4. Organ of Corti from "normal" rabbit. The micrograph shows periodic or ridge-like damage (Arrows) which can be seen after intracochlear exposure. This animal as supposed to be normal and there is no information of the reason for damage. It happens the importance of testing of animals before an experimental is started. This animal should have had severe cochlear dysfunction. 72a.

Discussion In different kinds of damage inflicted on the inner ear of experimental animals we have shown that the vulnerability for ototoxic antibiotics and for noise is highest at the base of the cochlea in the first row of outer hair cells. With increasing damage the lesion propagates radially and then longitudinally. Recent experiments using the same techniques carried out by Winther have shown that the same principle can be recognized in the guinea pig cochlea after X-ray irradiation. The damage starts in all these cases with a cellular disintegration, swellings of the cell nucleus, pyknosis and finally nuclear and complete cellular destruction. The damage appears to start at cells which are provided with very large efferent nerve endings. At certain stages the cochleograms have a close resemblance to a map of cells with large efferent boutons. The reason for the cellular damage is not yet known but evidence indicates a damage to enzymatic activities within the cells, their nerve endings and their supporting cells. The amazing resistance to damage of inner hair cells at the base of the cochlea in animal and man is regularly observed. The cellular damage is followed by corresponding damage to the intricate neural supply of the sensory cells.

In several experiments we have injected a minimal quantity of ototoxic antibiotics in the middle ear and Lindeman has proven that an almost total

- 3) Exposures to impact noise
 - A. Gunshot noise
 - B. T.N.T. blasts in a special chamber
- 4) Exposures to helicopter noise (HUP Plasecki)
- 5) Exposures to jet engine noise at the airfield (with afterburners)
(Types of plane F 11 and F 109)

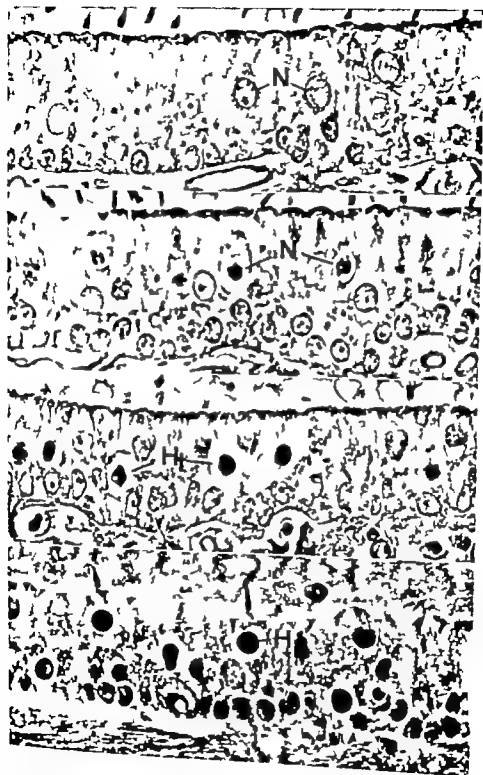
For the best possible mode of exposure we have in our last group of 20 monkeys built special harnesses of plastic in which the animals have been positioned to give as exact and reproducible results as possible. Extensive equipment for the continuous control of sound has been placed at our disposal. This includes equipment of data processing for the complicated forms of noise.

The results can shortly be described as follows

There are several different forms of damage depending upon the type of noise and upon the sound pressure level and duration of the exposure.

- 1 Following very high sound pressure caused by explosions, a mechanical destruction was found in the drum membrane, as well as a dislocation of the middle ear ossicular chain with haemorrhages and rupture of different structures in the inner ear. In some instances the damage by the blast included damage to other organs than the ear.
- 2 Following exposure to gunshot noise (Springfield No 1 or a starting pistol) extensive damage was observed at the basal end of the cochlea. At this region a total loss of all sensory cells was noted over a small distance the distance increasing with an increasing exposure. When we follow the organ of Corti in an apical direction the damage becomes less and less prominent. First, all the three rows of outer hair cells may be damaged over some distance, then follows a region of less damage involving only the first row of outer hair cells or it may also involve the second row. Then there may appear a region of extensive damage followed by a region of less damage. This causes severe damage to the basal end while damage beyond this region follows an eddy like distribution (cf Fig 4). A similar form of degeneration has been observed by Bredberg in man.
- 3 With pure tones of high intensities the damage found depends on the frequency, the duration and also the survival time. In principle a certain system of spatial distribution related to frequency may be recognized with damage being most pronounced in the first row of outer hair cells followed by those in the second row and finally seen in the cells of the third row.

Human material In our group Bredberg has devoted several years to a study of the human cochlea in hard of hearing people (and in normal hearing people also). The same principles as described above for animals may to some extent be recognized in his material also. A few of his micrographs were presented but will be published elsewhere. The general principles can be found in papers by Bredberg and by Bredberg and collaborators.



degeneration of cochlear sensory cells may be found after a few days. These studies have been mainly aimed at the vestibular sensory areas and he has shown that the type I cells are more vulnerable, as earlier known, and described by Spoendlin at this Symposium. As the type I cells are the almost only cells in the striolar region of the macula utriculi and macula sacculi and as these type I cells are also very vulnerable we find there the most extensive and early damage again in a very richly innervated and highly differentiated cellgroup.

REFERENCES

A rich supply of references can be found in the following two books

- ENGSTRÖM, H. ADEY, H. W. and JONSSON, A. (1966): Structural Pattern of the Organ of Corti. Almqvist & Wiksell, Stockholm.
SPOENDLIN, H. (1966): The Organization of the Cochlea. Receptor. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* Vol. 13 S. Karger, Basel.

Le Modérateur: Merci Docteur Engström de cette magnifique description. Docteur Spoendlin, avez-vous quelques commentaires à faire?

Acute Streptomycin Intoxication of the Labyrinth

H. Spoendlin

With the aim to get further information on the mechanism of the ototoxicity of streptomycin we produced acute streptomycin intoxications by injecting the drug into the bulla of cats. The acute experiment is expected to provide clearer answers about the primary point of attack of streptomycin in the inner ear structures than does the chronic intoxication where it is impossible to distinguish between primary and secondary changes (Caussé 1949, Riedel *et al.* 1951, Hawkins & Iurle 1952, Wersäll & Hawkins, 1962, Duvall & Wersäll 1963).

A massive and acute intoxication of the labyrinth cannot be obtained by intramuscular or subcutaneous injections because the animals do not tolerate greater amounts of streptomycin by this way. The possibility to

FIG. 1 a-d (top to bottom) Phase contrast microphotographs of macular sensory epithelium in various stages of streptomycin damage. (a) 24 hours after 0.5 g streptomycin in bulla. The nuclei of type I haircell (X) are red up. (b) 36 hours after 0.5 g streptomycin in bulla. The nuclei of type I haircell (X) appear very pale. The type II haircells look normal. (c) 1 week after 0.5 g streptomycin in bulla. Only condensed rest of type I haircell (X) are found as black masses. (d) 1 month after 0.5 g streptomycin in bulla. Type I haircell has completely disappeared and only type II haircell (III) are present.

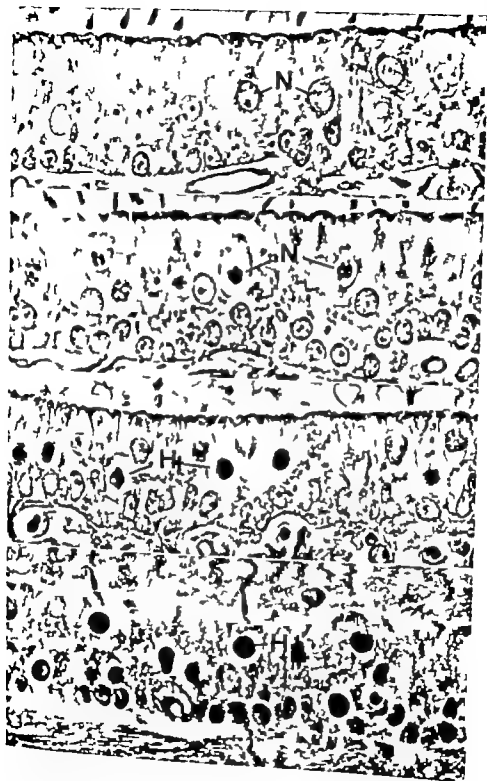




FIG 2 Macular sensory cell 48 hours after a single injection of streptomycin into the bulla. Type I hair cell (HI) shows very marked changes of the nucleus = chromatin, and the cytoplasm of this sensory cell cleared up as compared with the other cell. The mitochondria surrounding the type II haircell (HII) looks normal with the exception of an increased number of dark bodies in the peripheral part of the cell.

produce a specific streptomycin intoxication of the inner ear by the administration of the drug in the middle ear has frequently been questioned.

A series of experiments has been performed to elucidate this question (Spoendlin, 1960). A typical vestibular syndrome follows the injection of streptomycin in the bulla of one side. Six to ten hours after the injection



Fig. 2. Detail of type I hair cell macula 48 hours after single streptomycin injection into the bulla. The condensation of nuclear chromatin (dense clumps (CH)) is very evident, whereas the rest of the nucleus (N) appears almost empty. The nuclear membrane is still intact. The cytoplasm of the sensory cell (C) is very light and contains almost no ribosomes, which normally are present in large amounts. At X chromatin-like mass corresponds to agglutinated ribosomes expelled from the nucleus.

there appears violent nystagmus to the opposite side and a marked imbalance with tendency to fall to the homolateral side. This syndrome is equally produced whether streptomycin is used in a concentrated or in a physiological isosmolar solution. Hypertonic solutions of saccharose or mannitol were unable to create vestibular disturbances. This seems to exclude an unspecific osmotic action of streptomycin through the round window membrane. Only after the injection of a saturated solution of



FIG 2 Macula sensory 48 hours after a single injection of streptomycin into the bulla. Type I hair cell (II I) shows marked changes of the nuclear chromatin, and the cytoplasm of the sensory cell is shrunken compared with the other cells. The mitochondria are unchanged. The type II hair cell (II II) looks normal with the exception of an increased number of dark bodies in the apical part of the cell.

produce a specific streptomycin intoxication of the inner ear by the administration of the drug in the middle ear has frequently been questioned.

A series of experiments has been performed to elucidate this question (Spondlin, 1966). A typical vestibular syndrome follows the injection of streptomycin in the bulla of one side. Six to ten hours after the injection

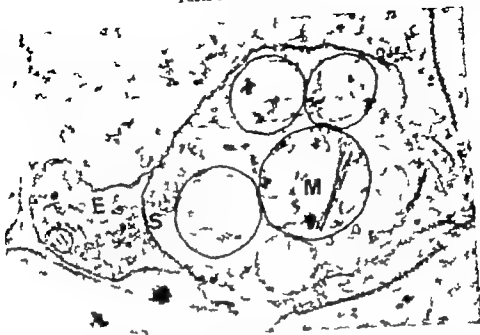


Fig. 7. 1 pit of complete degeneration of the sensory cells after mass streptomycin intoxication the nerve fibers as still present and synaptic region between afferent and efferent fibers as still be seen. (M) The large mitochondria (M) in the afferent nerve fibers show sometimes mild changes in form of dark inclusions, which probably are induced by the degeneration of the associated sensory cell.

cells are an increased number of dark inclusions, probably lysosomes with myelin-figures, in the apical cytoplasm (Fig. 4). One month later the type I haircells have completely disappeared, leaving a sensory epithelium with exclusively type II haircell (Fig. 1). The large nerve fibers which are normally associated with type I haircells are, however still present. Occasionally some last remnants of the degenerated haircells can be found within clublike enlargements of such nerve fibers. It looks as if the sensory cells, originally surrounded by the nerve calice, are entirely dissolved within the surrounding nerve calice (Fig. 6).

Identical pictures are obtained after chronic parenteral streptomycin intake that, where in spite of complete disappearance of type I haircells all nerve fibers including synapses between efferent and afferent fibers are still present (Fig. 7). The resistance of type II haircells, however is only relative. After more dramatic intoxications by direct introduction of streptomycin into the labyrinth, type II haircells as well as the supporting cells are also affected. But in spite of a complete disintegration of the sensory epithelium the nerve fibers and endings remain intact (Sjoendin, 1968).

From these observations we conclude that the sensory cells, especially of type I, are specifically sensitive to streptomycin intoxication, whereas the nerve fibers and endings present a high resistance against it. The two



FIG. 6 One month after a single injection of streptomycin in the bulla all type I hair cells have disappeared from the sensory epithelium. The associated large nerve fibers, however, are still present and their terminal enlargements, one of which is represented in this illustration (V) contains frequently the last remnant of the disintegrated type I haircell in form of amorphous osmophilic material (X) which seems to be dissolved within the nerve fibers. A few normal nerve-chalices are great number of sometimes swollen mitochondria (M) are present.

One week after a single injection of streptomycin in the bulla only entirely degenerated rests of the type I cells remain among the normal looking type II cells (Figs. 1 and 5). The only striking features of type II



Fig. 2 Corps lamellaire. Grossissement d'origine 27 000. Grossissement final 81 000.



FIG. 1 Pôle inférieur cellulaire (PIC). On remarque la fibre (FE) avec un synapse à triple membrane et une fibre afférent (F4) avec un synapse à double membrane. Grossissement d'origine 41 000. Grossissement final 123 000.



Fig. 1

quelques exemples de modifications électro-physiologiques observées au cours de traitements oto-destructifs, dans notre Laboratoire principalement, celui des antibiotiques et au si ceux de l'anoxie et des sons intenses.

En ce qui concerne l'action des antibiotiques, nous avons mené de pair deux types d'expériences qui se rejoignent au moment du sacrifice du cobaye.

Dans un premier type d'expériences les potentiels cochléaires étaient mesurés, au fil des jours, avant pendant et après traitement chez les mêmes cobayes éveillés.

La technique en est, très brièvement, la suivante : un certain nombre de cobayes sont équipés, par les soins du Docteur Le Bert, d'une électrode à demeure sur la fenêtre ronde de la cochlée gauche. Cette électrode et deux autres, indifférente et masse sont reliées à un plot cimenté sur le crâne comme le montre cette vue (fig. 1).

Il suffit alors, après électrisation, d'insérer une prise mâle dans ce plot pour connecter les électrodes à une chaîne de mesures et, ainsi, tester l'audition du cobaye.

Les animaux sont testés, tous les un ou deux jours pendant le traitement, puis à de intervalles plus longs après celui-ci.

On mesure alors

— au voltmètre à lampes, le potentiel microphonique réponse à un son pur et,

de Corti et du ganglion spiral et sur le diagramme qui en résume les données

— Dans le groupe T : nous n'avons vu aucune lésion dégénérative nette de l'organe de Corti

— Dans le groupe K : tous les animaux sans exception, présentent une dégénérescence des cellules ciliées externes de l'organe de Corti du premier tour et de la moitié basale du deuxième, les cellules internes paraissant intactes. Il peut y avoir des variations individuelles, mais ce schéma est grossièrement exact. Le déficit cellulaire du ganglion spiral paraît beaucoup plus minime.

— Dans le groupe TA : les lésions sont pratiquement les mêmes que dans le Groupe K, le traumatisme préalable n'ayant rien ajouté.

— Dans le groupe KT : le bilan apparaît sensiblement plus lourd — la dégénérescence intéresse aussi bien les cellules sensorielles internes que les externes, et les lésions dépassent largement le 2ème tour de spire. Chez l'un des animaux, il y a une destruction quasi totale des cellules sensorielles cochléaires. Or ce sont les animaux du Groupe KT qui se sont trouvés dans des conditions expérimentales comparables à celles de notre observation clinique.

Nous croyons donc pouvoir conclure que le traitement antibiotique préalable peut sensibiliser l'organe de Corti à une agression qui, isolément, ne provoquerait pas de dégâts sensibles.

Le Modérateur : Ainsi donc, il semble bien que le bruit détruit les éléments de Corti mais ne fragilise pas ceux qui restent sains alors que l'oto-toxique rend la cochlée sensible vis-à-vis du traumatisme sonore ultérieur. Ceci est très important car il autorise le médecin du travail à écarter d'un atelier bruyant lors de la visite otologique d'embauche tout sujet même normal ayant reçu auparavant des doses importantes de toxique.

Après la morphologie et la cytochimie, il paraît intéressant d'avoir sur le problème le point de vue d'un électro-physiologiste.

M. Aran : pouvez-vous décrire quelques expériences et donner quelques uns des résultats que vous avez enregistrés sur ce problème ?

*Contrôles électro-physiologiques du fonctionnement
de l'organe de Corti après intoxication et après action
de quelques autres agents*

J. M. ARAN

Le temps dont nous disposons ne permet malheureusement pas de rap-peler les différents résultats concernant l'électrophysiologie de la cochlée obtenus au cours de ces dernières années. Aussi ne rapporterai-je que



Fig. 1

quelques exemples de modifications électro-physiologiques observées au cours de traitements oto-destructifs, dans notre Laboratoire principal, celui des antibiotiques et aussi ceux de l'anoxie et des sons intenses.

En ce qui concerne l'action des antibiotiques, nous avons mené de pair deux types d'expériences qui se rejoignent au moment du sacrifice du cobaye.

Dans un premier type d'expériences les potentiels cochléaires étaient mesurés, au III des jours, avant, pendant et après traitement, chez les mêmes cobayes éveillés.

La technique en est, très brièvement la suivante: un certain nombre de cobayes sont équipés, par les soins du Docteur Le Bert, d'une électrode à demeure sur la fenêtre ronde de la cochlée gauche. Cette électrode et deux autres, indifférente et masse sont reliées à un plot cimenté sur le crâne, comme le montre cette vue (fig. 1).

Il suffit alors, après cicatrisation, d'enficher une prise mâle dans ce plot pour connecter les électrodes à une chaîne de mesures et, ainsi, tester l'audition du cobaye.

Les animaux sont testés, tous les un ou deux jours pendant le traitement, puis à des intervalles plus longs après celui-ci.

On mesure alors

— à un voltmètre à lampes, le potentiel microphonique réponse à un son pur et,

de Corti et du ganglion spiral et sur le diagramme qui en résume les données.

— Dans le groupe T nous n'avons vu aucune lésion dégénérative nette de l'organe de Corti

— Dans le groupe K tous les animaux, sans exception, présentent une dégénérescence des cellules ciliées externes de l'organe de Corti du premier tour et de la moitié basale du deuxième, les cellules internes paraissant intactes. Il peut y avoir des variations individuelles, mais ce schéma est grossièrement exact. Le déficit cellulaire du ganglion spiral paraît beaucoup plus minime

— Dans le groupe TK les lésions sont pratiquement les mêmes que dans le Groupe K le traumatisme préalable n'ayant rien ajouté

— Dans le groupe KT le bilan apparaît sensiblement plus lourd — la dégénérescence intéresse aussi bien les cellules sensorielles internes que les externes, et les lésions dépassent largement le 2ème tour de spire. Chez l'un des animaux il y a une destruction quasi totale des cellules sensorielles cochléaires. Or ce sont les animaux du Groupe KT qui se sont trouvés dans des conditions expérimentales comparables à celles de notre observation clinique

Nous croyons donc pouvoir conclure que le traitement antibiotique préalable peut sensibiliser l'organe de Corti à une agression qui, isolément ne provoquerait pas de dégâts sensibles.

Le Modérateur : Ainsi donc, il semble bien que le bruit détruise les éléments de Corti mais ne fragilise pas ceux qui restent sains alors que l'oto-toxique rend la cochlée sensible vis à vis du traumatisme sonore ultérieur. Ceci est très important car il autorise le médecin du travail à écarter d'un atelier bruyant lors de la visite otologique d'embauche tout sujet même normal ayant reçu auparavant des doses importantes de toxique

Après la morphologie et la cytochimie, il paraît intéressant d'avoir sur le problème le point de vue d'un *électro-physiologiste*

M Aran pouvez vous décrire quelques expériences et donner quelques uns des résultats que vous avez enregistrés sur ce problème ?

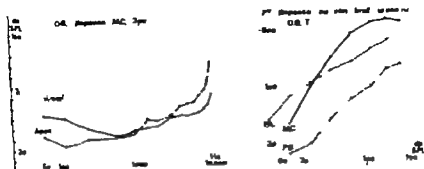
*Contrôles électro-physiologiques du fonctionnement
de l'organe de Corti après intoxication et après action
de quelques autres agents*

J M ARAN

Le temps dont nous disposons ne permet malheureusement pas de rappeler les différents résultats concernant l'électrophysiologie de la cochlée obtenus au cours de ces dernières années. Aussi ne rapporterai-je que

COBAYE NORMAL

POTENTIEL ENDOLYMPHATIQUE
O.E. T. 30 sec D.T. 15 sec



F. 3.

quotidiennes, intra-musculaires, de doses de Kanamycine calculées sur la base de 400 mg/kg, ceci pendant 10 jours. Une telle dose permet d'obtenir des pertes certaines mais pas forcément absolues si le traitement se prolonge au-delà de 10 jours, l'expérience montre que l'on obtient une surdité totale c'est-à-dire qu'aucun potentiel n'est alors décelable.

Voici les résultats concernant 8 cobayes équipés d'une électrode à demeure sur la fenêtré ronde et soumis à ce traitement. Sur cette vue (fig. 4) sont représentées, en fonction des jours (les deux lignes verticales délimitant les 10 jours du traitement) pour un même cobaye :

- en bas, les variations du seuil du potentiel d'action,
- au-dessus, les variations des réponses microphoniques maximum aux différentes fréquences.

On voit que le seuil du potentiel d'action a peu varié alors que les réponses microphoniques baissent de 20 à 30 db.

Afin de vérifier les résultats obtenus avec l'électrode à demeure sur la fenêtré ronde de la cochlée gauche la cochlée droite est testée au moyen des électrodes intra-cochléaires, au moins deux mois après la fin du traitement, le cobaye étant alors sacrifié.

Sur cette vue (fig. 5) sont groupées l'ensemble des mesures pour le cobaye C. 28.

comme dans la vue précédente les variations du microphonique et du potentiel d'action, sont enregistrées au fil des jours par l'électrode sur la fenêtré ronde. On constate ici, un déficit plus important. Celui-ci est d'ailleurs confirmé par les tests réalisés ensuite.

Pour l'oreille droite : 70 db de perte pour le microphonique cochléaire à 1^{er} tour et à l'apex, et uniquement du potentiel d'action (lui-même faible) en réponse au son bref.

le potentiel endolymphatique lui, est toujours présent.

Sur cette vue (fig. 6) sont groupées les réponses des 8 cobayes, permettant ainsi de les comparer.

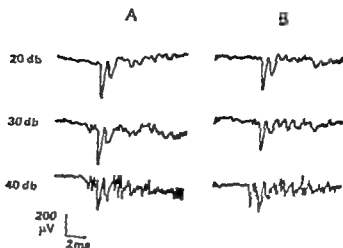


Fig 2.

— à l'oscilloscope, le potentiel d'action nerveux répond à une stimulation brève, dite « clic »

Voici, chez un cobaye normal les réponses au clic à 55 jours d'intervalle — de A à B, — où l'on voit que le potentiel d'action et le microphonique n'ont pas varié (fig 2)

Dans un deuxième type d'expériences le fonctionnement des cochlées du cobaye est testé plus finement au moyen d'électrodes intra-cochléaires.

— Deux électrodes sont placées respectivement dans les rampes tympanique et vestibulaire du 1er tour permettant ainsi de mesurer séparément, d'une part le potentiel microphonique et le potentiel de sommation d'autre part le potentiel d'action

— Une électrode est en outre placée à l'apex. L'ensemble de ces électrodes permet alors d'avoir une indication précise sur le fonctionnement des différents tours de spire

Voici sur cette vue (fig 3) un exemple des mesures ainsi effectuées chez un cobaye normal

— variations de l'intensité nécessaire, aux différentes fréquences, pour donner au 1er tour et à l'apex, une réponse microphonique d'amplitude égale à $3 \mu V$

— et les réponses du 1^{er} tour à un son bref (tone burst) de 10 000 Hz, dont l'intensité varie de 50 à 120 db

——— microphonique cochléaire

----- potentiel d'action

——— potentiel de sommation lequel peut varier énormément d'un cobaye à l'autre

— On mesure en outre le potentiel endolymphatique, au moins en un point du canal cochléaire au moyen d'une micropipette reliée à un électromètre de grande impédance d'entrée

Le traitement, inspiré par les précédentes expériences menées à Ann Arbor avec le Professeur Hawkins, a toujours été le suivant : injections

COBAYE NORMAL

POTENTIEL ENDOLYMPHATIQUE
O.D. 15 800mv O.D. 15 730mv

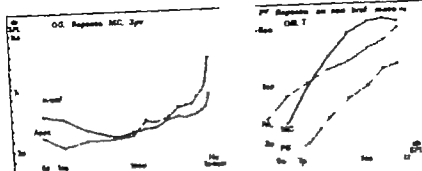


FIG. 3.

quotidiennes, intra-musculaires, de doses de kanamycine calculées sur la base de 400 mg/kg, ceci pendant 10 jours. Une telle dose permet d'obtenir des pertes certaines mais pas forcément absolues: si le traitement se prolonge au-delà de 15 jours, l'expérience montre que l'on obtient une surdité totale c'est-à-dire qu'aucun potentiel n'est alors décelable.

Voici les résultats concernant 8 cobayes équipés d'une électrode à demeure sur la fenêtrée ronde et soumis à ce traitement. Sur cette vue (fig. 4) sont représentées, en fonction des jours (les deux lignes verticales délimitant les 10 jours du traitement) pour un même cobaye:

- en bas, les variations du seuil du potentiel d'action,
- au-dessus, les variations des réponses microphoniques maximum aux différentes fréquences.

On voit que le seuil du potentiel d'action a peu varié alors que les réponses microphoniques baissent de 20 à 30 db.

Afin de vérifier les résultats obtenus avec l'électrode à demeure sur la fenêtrée ronde de la cochlée gauche, la cochlée droite est testée au moyen des électrodes intra-cochléaires, au moins deux mois après la fin du traitement, le cobaye étant alors sacrifié.

Sur cette vue (fig. 5) sont groupées l'ensemble des mesures pour le cobaye C.20.

Comme dans la vue précédente les variations du microphonique et du potentiel d'action, sont enregistrées au III des jours par l'électrode sur la fenêtrée ronde. On constate ici, un déficit plus important. Celui-ci est d'ailleurs confirmé par les tests réalisés ensuite.

Pour l'oreille droite: 0 db de perte pour le microphonique cochléaire au 1^{er} et au 2^e apex, et uniquement du potentiel d'action (lui-même faible) en réponse au son bref.

Le potentiel endolymphatique lui, est toujours présent.

Sur cette vue (fig. 6) sont groupées les réponses des 8 cobayes, permettant ainsi de les comparer.

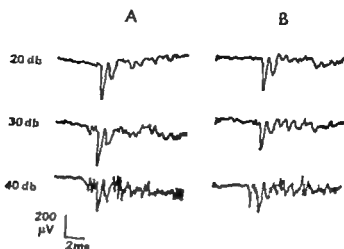


FIG 2.

— à l'oscilloscope, le potentiel d'action nerveux réponse à une stimulation brève, dite « clic »

Voici chez un cobaye normal les réponses au clic à 55 jours d'intervalle — de A à B — ou l'on voit que le potentiel d'action et le microphonique n'ont pas varié (fig 2)

Dans un deuxième type d'expériences le fonctionnement des cochlées du cobaye est testé plus finement au moyen d'électrodes intra-cochléaires

— Deux électrodes sont placées respectivement dans les rampes tympanique et vestibulaire du 1er tour permettant ainsi de mesurer séparément, d'une part le potentiel microphonique et le potentiel de sommation, d'autre part le potentiel d'action

— Une électrode est en outre placée à l'apex. L'ensemble de ces électrodes permet alors d'avoir une indication précise sur le fonctionnement des différents tours de spirale

Voici, sur cette vue (fig 3) un exemple des mesures ainsi effectuées chez un cobaye normal

— variations de l'intensité nécessaire, aux différentes fréquences, pour donner au 1er tour et à l'apex, une réponse microphonique d'amplitude égale à $3 \mu V$

— et les réponses du 1^{er} tour à un son bref (tone burst) de 10 000 Hz, dont l'intensité varie de 50 à 120 db

———— microphonique cochléaire

----- potentiel d'action

----- potentiel de sommation lequel peut varier énormément d'un cobaye à l'autre

— On mesure en outre le potentiel endolymphatique, au moins en un point du canal cochléaire, au moyen d'une micropipette reliée à un électromètre de grande impédance d'entrée

Le traitement inspiré par les précédentes expériences menées à Ann Arbor avec le Professeur Hawkins, a toujours été le suivant Injections

COBAYE ■ 28

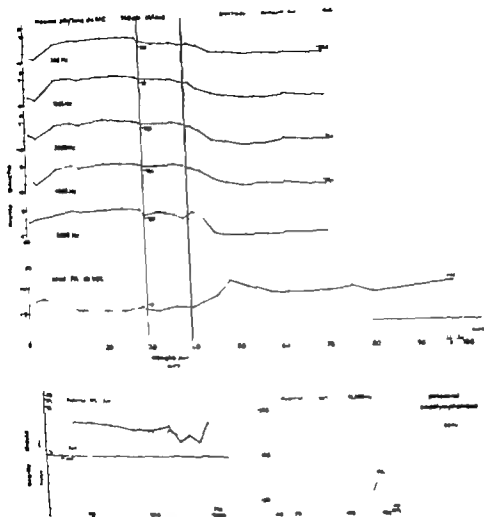


Fig. 3.

On notera en outre que le potentiel endolymphatique est toujours présent chez ces cobayes, ainsi que chez d'autres non équipés de l'électrode sur la fenêtre ronde mais ayant subi le même traitement.

Tres brièvement maintenant j'voudrais mentionner quelques observations récentes sur le potentiel endolymphatique lors de l'anoxie et lors de stimulations sonores intenses.

Ce potentiel est mesuré à l'aide d'une micropipette reliée à un électromètre Medtronic de bande passante 0 - 300 000 Hz (fig. 7).

Cet électromètre possède 3 voies d'un enregistreur graphique à plumes. La voie 1 enregistre le potentiel continu présent au bout de la micropipette.

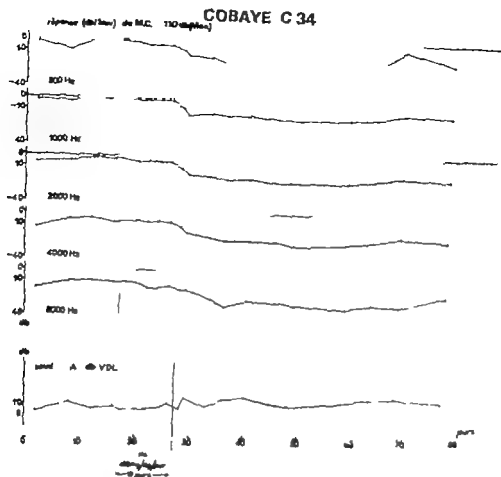


Fig 4

— à gauche, les courbes représentant, pour chaque cobaye, les variations du seuil du potentiel d'action,

— puis les réponses maximum à la fenêtre ronde, le jour du sacrifice

— Enfin les réponses au 1^{er} tour et à l'apex de l'autre cochlée (sauf C 4 O G) lors de stimulation par clic maximum.

— Certains cobayes (4 et 14) ne présentent pratiquement pas de perte

— C 34 en bas, montre une baisse de la réponse microphonique

— D'autres (C 26 et C 32) montrent une élévation du seuil du potentiel d'action de 40 db environ, avec, à la fenêtre ronde et à l'oreille droite presque uniquement du potentiel d'action

— Enfin pour deux autres (C 27 et C 20) perte totale dès avant la fin du traitement, résultats confirmés par les tests de l'oreille droite

Il ressort de ces expériences que

— d'une part, la réponse microphonique est atténuée plus rapidement que la réponse nerveuse, puisque le microphonique cochléaire ne masque généralement plus, aux fortes intensités, le potentiel d'action,

— d'autre part, les cobayes présentent, comme les humains, une sensibilité individuelle à ces traitements par antibiotiques, puisqu'il peut y avoir une atteinte totale et très rapide de la cochlée, comme il peut n'y avoir pratiquement aucun déficit.

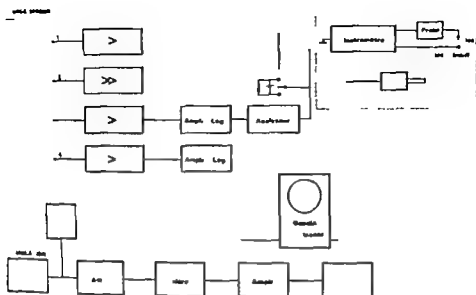


Fig. 7

amplitude initiale ainsi que le potentiel endolymphatique mais pas instantanément

Il en est de même sur cette vue (fig. 9) mais l'intensité est portée à 122 db au lieu de 112 le microphonique cochléaire récupère plus lentement et ne revient pas à son niveau initial le potentiel endolymphatique lui se devante il récupère aussi, lentement mais plus rapidement que le microphonique cochléaire, et revient à 60 mV

La même expérience fut réalisée avant, pendant et après anoxie (fig 10)

Avant l'anoxie le potentiel endolymphatique varie quand on stimule à 120 db. B)

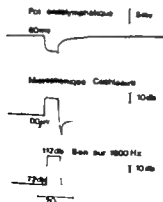


Fig. 8.

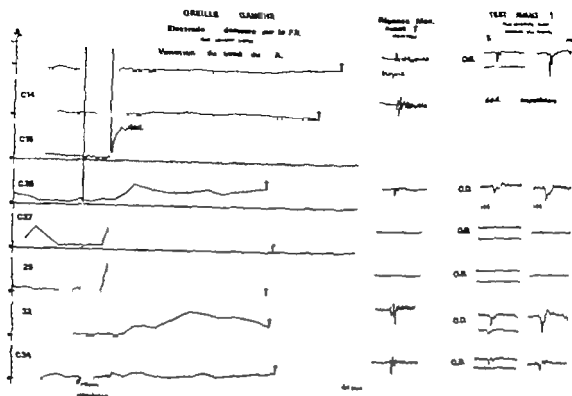


Fig 6

— la voie 2, de gain plus grand enregistre les variations de ce potentiel après sa compensation par une pile,

— la 3 voie enregistre l'amplitude du potentiel microphonique après sa transformation en tension continue par un ampli logarithmique

— la 4 voie enregistre enfin de la même manière la stimulation sonore prise aux bornes du haut parleur

Tout d'abord si chez le cobaye normal au cours de l'anoxie le potentiel endolymphatique commence à décroître au bout de 50 secondes après l'arrêt de la respiration et tombe à 0 au bout de 3 minutes environ, on a observé, chez les cobayes les plus atteints par la kanamycine que sa décroissance était plus tardive et plus lente (par exemple un délai de 80 s et une baisse de 20% seulement au bout de 3 minutes)

Ensuite lors de stimulations sonores intenses, on a observé chez le cobaye normal une diminution simultanée du potentiel endolymphatique celui-ci pouvant baisser ainsi de 10 mV au cours du son intense puis revenir après la fin de celui-ci, à son niveau initial

Sur cette vue (fig 8) on voit par exemple au début (à gauche) la stimulation sonore égale à 72 db la réponse microphonique égale à 100 μ V le potentiel endolymphatique égal à 60 μ V ; puis, l'intensité étant augmentée à 112 db le microphonique cochléaire augmente de 15 db environ, le potentiel endolymphatique baisse de quelques mV ensuite l'intensité étant redescendue à 72 db le microphonique cochléaire recouvre lentement son

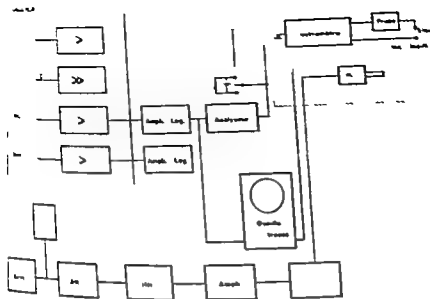


FIG. 7

la période initiale ainsi que le potentiel endolymphatique mais pas instantanément.

Il en est de même sur cette vue (fig. 9) mais l'intensité est portée à 121 db au lieu de 112. Le microphonique cochléaire récupère plus lentement et ne revient pas à son niveau initial. Le potentiel endolymphatique baisse davantage et récupère aussi, lentement mais plus rapidement que le microphonique cochléaire et revient à 60 mV.

La même expérience fut réalisée avant, pendant et après anoxie (fig. 10) — à 110 db. (B)

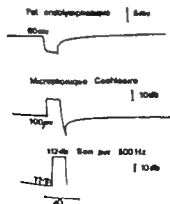


FIG. 8.

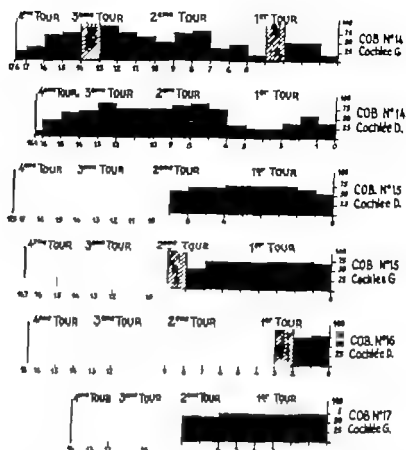


FIG 1 En noir le pourcent g de cellul détruites a les animaux ayant reçu 400 mg de kanamycine par kg de poids, p dant 14 jours. Expérimentation d 1961

et administré à 4 groupes de cobayes, en même temps que les 400 mg de kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours

— soit un dérivé cortisonique (Decanacyl) dans l'hypothèse où la dégénérescence cellulaire serait de nature allergique—Groupe KD

— soit des médicaments modificateurs du métabolisme Glutathion spécialisé sous le nom de Glutathiol (Groupe KG)

— et niacamide spécialisée sous le nom de Niamide (Groupe KN)

— soit un soluté de complexe vitaminique B et d'acides aminés, spécialisé sous le nom d'otoneurine (Groupe KO)

Cette expérimentation nous permettait de conclure que seul de tous les médicaments essayés, le soluté de complexe vitaminique B + acides aminés s'était avéré capable de prévenir la dégénérescence des cellules auditives habituellement provoquée par la kanamycine (fig 1 et 2)

Nous avons vécu quelques années sur cette conclusion optimiste et même entre temps deux thèses cliniques sont venues confirmer l'utilité du soluté de complexe vitaminique B + acides aminés comme préventif des surdités par antibiotiques ototoxiques

Mais il y a un an environ Engström, reprenant mon travail expérimental aboutissant à des conclusions opposées — il n'avait observé aucun effet protecteur

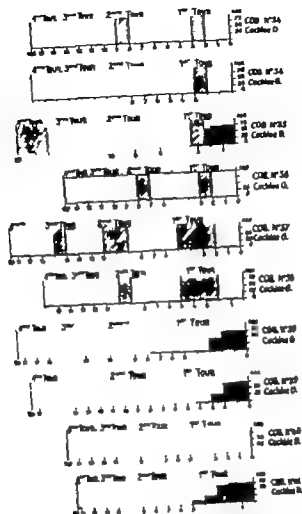


Fig. 2 Apparences de protection sur une série d'images et reçu les mêmes doses que pour la figure 14, mais associées à un mélange de stannines B et d'acides aminés. La protection paraissait lors de cette expérimentation, d'identité.

Nous nous sommes alors décidés de reprendre l'expérimentation durant l'hiver 60-61 d'une manière non plus par la méthode de Guild mais par la méthode d'Engström de surface préparatoire — nous dirons en France des préparations étalées, non coupées, méthode que nous avons publiée dans la publication d'Engström ainsi que dans la thèse de son élève Aarno Kuitonen. Je vous rappelle les grandes lignes de la méthode.

Soit une cochlée de cobaye. Nous enlevons la coque osseuse sous stéréomicroscope. Apparait alors la columelle (modiolus) et l'organe de Corti venant tout sur elle comme un escalier en colimaçon.

N'importe quel fragment de l'organe de Corti peut être détaché à la pince et placé sur une lame. On dépose sur lui une goutte de glycérine puis une

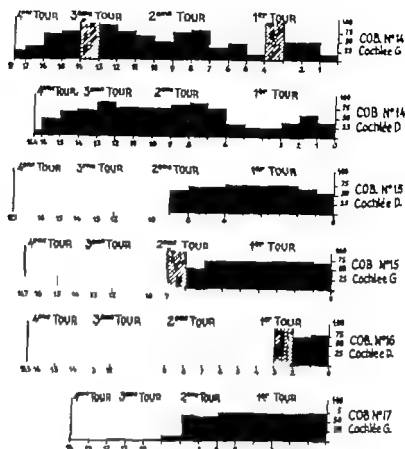


Fig. 1 En noir 1 pourcentage de cellule détruite sur les animaux ayant reçu 400 mg de Kanamycel par kg de poids pendant 14 jours. Expérimentation de 1961

et administré à 4 groupes de cobayes, en même temps que les 400 mg de Kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours

— soit un dérivé cortisonique (Dectancyl) dans l'hypothèse où la dégénérescence cellulaire serait de nature allergique — Groupe KD

— soit des médicaments modificateurs du métabolisme Glutathion spécialisé sous le nom de Glutathiol (Groupe KG)

— et niacamide spécialisée sous le nom de Niamide (Groupe KN)

— soit un soluté de complexe vitaminique B et d'acides aminés, spécialisé sous le nom d'otoneurine (Groupe KO)

Cette expérimentation nous permettait de conclure que seul de tous les médicaments essayés, le soluté de complexe vitaminique B + acides aminés s'était avéré capable de prévenir la dégénérescence des cellules auditives habituellement provoquée par la Kanamycine (fig 1 et 2)

Nous avons vécu quelques années sur cette conclusion optimiste et même entre temps deux thèses cliniques sont venues confirmer l'utilité du soluté de complexe vitaminique B + acides aminés comme préventif des surdités par antibiotiques ototoxiques

Mais il y a un an environ Engström, reprenant mon travail expérimental aboutissait à des conclusions opposées — il n'avait observé aucun effet protec-

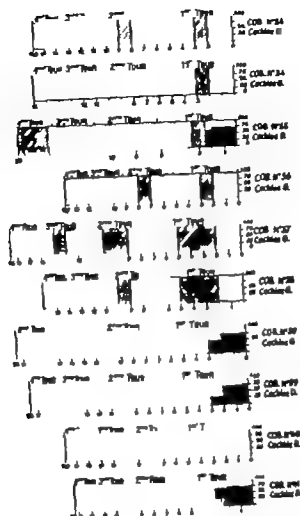


Fig. 2 Apparition de la lésion sur une série d'animaux qui ont reçu les mêmes doses que pour la figure 1, mais associées à un large dosage des sels d'acides aminés. La lésion paraît s'aggraver lors de cette expérimentation. (idem)

Vous avez alors décidé de reprendre l'expérimentation durant l'hiver 65-66 et de l'insérer non plus par la méthode de Culler mais par la méthode d'Engstrom des surfaces (preparation — nous dirons en France — des préparations lisses, non coupées, méthode exposée dans les plus récentes publications d'Engstrom ainsi que dans la thèse de son élève Arno Hubonen. Je vous rappelle les grandes lignes de la méthode. Une couche de collaie sur une lame en la coque à usage sous stéréomicroscopie. Appareil alors la columelle (modiolus) et l'organe de Corti accolant autour d'elle comme un escalier en colimaçon. N'importe quel fragment de l'organe de Corti peut être détaché à la pince et placé sur une lame. On dépose sur lui une goutte de glycérine puis une

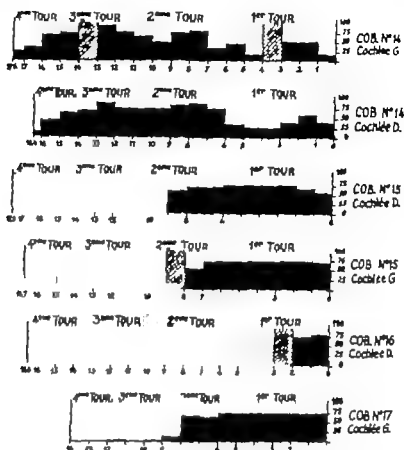


Fig. 1 En noir le pourcentage de cellules détruites sur les animaux ayant reçu 400 mg de Kanamycine par kg de poids, pendant 14 jours. Expérimentation de 1961

et administré à 4 groupes de cobayes, en même temps que les 400 mg de kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours

— soit un dérivé cortisonique (Declanoyl) dans l'hypothèse où la dégénérescence cellulaire serait de nature allergique — Groupe KD

— soit des médicaments modificateurs du métabolisme Glutathion spécialisé sous le nom de Clutathiol (Groupe KC)

— et niacinamide spécialisée sous le nom de Niamide (Groupe KN)

— soit un soluté de complexe vitaminique B et d'acides aminés, spécialisé sous le nom d'oloneurine (Groupe KO)

Cette expérimentation nous permettait de conclure que seul de tous les médicaments essayés, le soluté de complexe vitaminique B + acides aminés était avéré capable de prévenir la dégénérescence des cellules auditives habituellement provoquée par la kanamycine (fig. 1 et 2)

Nous avons vécu quelques années sur cette conclusion optimiste et même entre temps deux thèses cliniques sont venues confirmer l'utilité du soluté de complexe vitaminique B + acides aminés comme préventif des surdités par antibiotiques ototoxiques.

Mais il y a un an environ Engström reprenant mon travail expérimental aboutissait à des conclusions opposées — il n'avait observé aucun effet protec-



Fig. 7 Animal 3 a reçu 100 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours associé à un mélange de vitamines B et d'acides minés. 2^e tour de piro D partition complète de la première rang de cellules alternes. Destruction quasi-total des 2^e et 3^e rang.

— Un Groupe hO 200 traité de la même manière a eu adjonction d'un ml d'Otoneurine

— Un Groupe h 100 (traité avec 100 mg de kanamycine)

Un Groupe hO 100

Voici les résultats obtenus

Dans le Groupe h 200, les ions minéraux, et prédominant non plus sur le premier tour mais sur le 2^e, le 3^e et le 4^e, les cellules sensorielles à l'extrémité du pôle de l'apex paraissent spécialement fragiles.

Le Moderateur. Puis-je me permettre d'insister sur ce fait très intéressant

Lorsque les lésions ne sont pas totales, dans les premiers tours de spirale, seules les cellules externes sont touchées (1^{er} premier rang, le plus interne d'abord, puis le deuxième, enfin le troisième) du côté de l'apex, seules, au contraire les cellules internes sont affectées (fig. 9 à 14)

Je crois que Engström a fait aussi la même constatation, n'est-ce pas M Engström. Oui, c'est exact.



FIG 6 Animal ayant reçu 400 mg de kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. 4^e tour de spirale. Disparition de la première rangée des cellules externes.

Les animaux ont tous été sacrifiés au delà du 10^e jour suivant la fin de l'expérimentation

Nous avons constaté deux faits

— Dans le Groupe K de 1966 les lésions sont beaucoup plus massives et plus étendues que le Groupe K de 1962 (fig 9 10 et 1 15)

— Dans le Groupe KO de 1966 l'effet protecteur du soluté d'acides aminés + complexe vitaminique II est presque nul, alors qu'en 1962 il nous avait paru indéniable (cf fig 2 et 15)

Or nous avons travaillé très exactement dans les mêmes conditions, avec les mêmes médicaments, les mêmes doses. Nous avons fait le même nombre d'injections, et chaque animal a été pesé avant chaque injection. Une seule condition a varié — les animaux ne provenaient pas du même élevage. Cela suffit-il à expliquer des résultats aussi grossièrement discordants? C'est peut-être ce que nous aurons à discuter tout à l'heure

Quoi qu'il en soit nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'effet protecteur du soluté vitaminique II — acides aminés avec des doses de Kanamycine moins massives. Nous avons donc constitué

— Un Groupe K 200 traité avec 200 mg de kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours

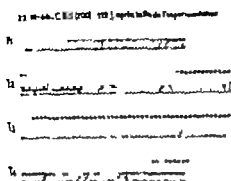


Fig. 11

Fig. 11. Animal 21-22-64, CRO1 (200), 107 jours après la fin de l'expérimentation. Les cellules détruites 11 jours après l'expérimentation.

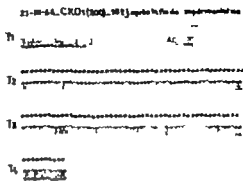


Fig. 12

Fig. 12. Animal 21-22-64, CRO1 (200), 107 jours après la fin de l'expérimentation. Les cellules détruites 11 jours après l'expérimentation.

Le Modérateur M. Spöndlin, tout à l'heure, vous avait montré une différence de sensibilité selon le type de cellules, au niveau du vestibule, elle existe donc également au niveau de la cochlée mais est inversée selon le tour de spire.

Si l'on compare ces faits pathologiques avec les descriptions des structures normales que Engström a faites il y a un moment, on voit que, selon le tour de spire les cellules ne changent pas de type mais que seule l'importance relative de leur innervation éfferente et afférente se modifie.

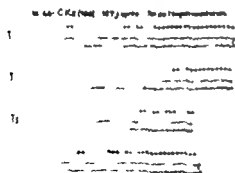


Fig. 13

Fig. 13. Animal 21-22-64, CRO1 (200), 107 jours après la fin de l'expérimentation. Les cellules détruites 11 jours après l'expérimentation.

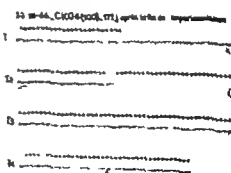


Fig. 14

Fig. 14. Animal 21-22-64, CRO1 (200), 107 jours après la fin de l'expérimentation. Les cellules détruites 11 jours après l'expérimentation.



Fig. 8 Animal ayant reçu 400 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. Toutes les cellules sensorielles internes et externes sont dégénérées.

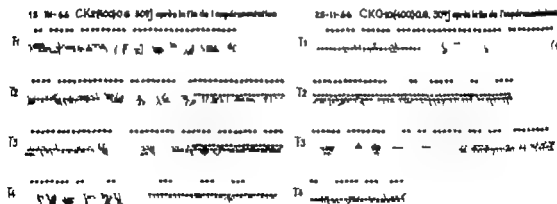


Fig. 9

Fig. 10

Fig. 9 Animal ayant reçu 400 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. En noir les cellules détruites - 50 jours après l'expérimentation.

Fig. 10 Animal ayant reçu 400 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. En noir les cellules détruites - 30 jours après l'expérimentation.

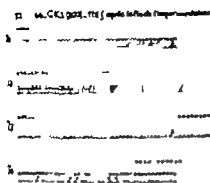


FIG. 11

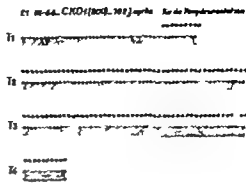


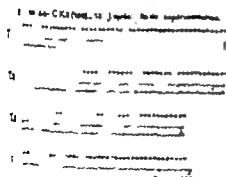
Fig. 12

Fm. 11. Animal y a reçu 100 mg de hémus par kg de poids pendant 14 jours. La sou. les rej. les détruites - 11 jours après l'infestation.

Fig. 12. Animal ayant reçu 200 mg de Kausmy ne pu kg de poids penda à 14 jours, smoke à mélange de liami et B t d'arides amin - 10 jours près l'expérience

Le Modérateur M. Spoenlin, tout à l'heure, vous avait montré une différence de sensibilité selon le type de cellules, au niveau du vestibule elle existe donc également au niveau de la cochlée mais est inversée selon le tour de spire.

Si l'on compare ces faits pathologiques avec les descriptions des structures normales que Engström a faites il y a un moment on voit que selon le tour de spire les cellules ne changent pas de type mais que seule l'importance relative de leurs innervations efférentes et afférentes se modifie.



14.13

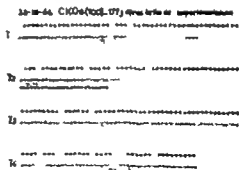


Fig. 14

24. ☐ Animal a reçu 100 mg de Kanamyse par kg de poids pendant 14 jours.
1 pour les cellules détruites 12 jours après l'administration.

Le 11 1 total 3 1 reçu 100 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours, versé à un milieu de Lillman B acides minés 17 jours près l'périmenta-

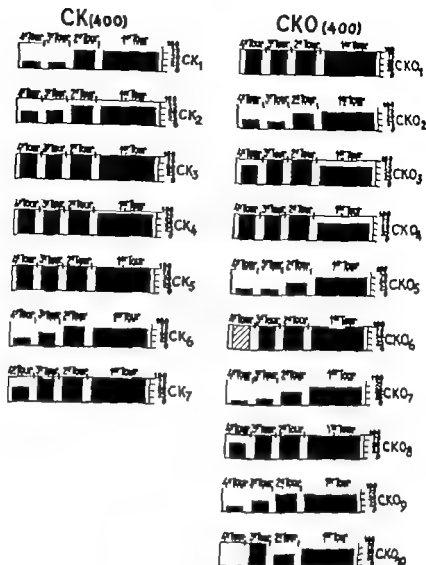


FIG 15 Table n montrant le pourcentage d cellules détruites pour 7 animaux ayant reçu 400 mg de Kanamycine par kg de poids (CK) pendant 14 jours et 10 animaux ayant reçu la même dose de Kanamycine associée à un mélange de vitamines B et d'acides aminés (CKO). Ce schéma montre qu'il n'y a pas de protection réelle à comparer avec nos premières expériences (voir figure 1 et 2).

Y a-t-il un rapport entre cette modification de structure nerveuse et cette sensibilité variable vis à vis du toxique, ou s'agit-il de deux groupes de faits qui varient parallèlement selon le niveau le long du colimaçon mais n'ayant aucune relation de cause à effet entre eux? Question pour le moment sans réponse mais probablement riche de développements futurs.

M. Darronzel : pouvez-vous continuer votre exposé après cette digression?

M. Darronzel (suite)

— Dans le Groupe KO 200 : absence totale de lésions, sauf pour 1 un des animaux dont nous n'avons pas tenu compte parce qu'il avait une otite suppurée et une destruction totale des cellules sensorielles (fig. 12 et 16).

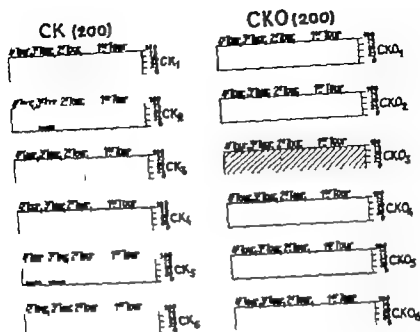


Fig. 16. Schématisation le pourcentage de cellules détruites pour 6 animaux par groupe recevant 200 mg de Kanamycine par kg de poids (CK) pendant 14 jours et 6 animaux ayant reçu la même dose de Kanamycine associée à un mélange d'hamines B et d'acides aminés (CKO).

Dans le Groupe h 100, lésions nerveuses plus minimales que dans le Groupe K 200 et prédominant sur les tours supérieures.

Dans le Groupe hO 100, absence de lésions dégénératives (Fig. 12, 14 17).

En résumé, dans les deux groupes traités respectivement à 200 et 100 mg par kg de poids, soit à des doses respectivement 10 fois et 20 fois supérieures

la dose thérapeutique la protection par le soluté vitaminique B — acides aminés, n'a été intégrale mais les différences avec la fraction non protégée sont moins importantes que dans notre expérimentation de 1962.

En résumé nous avons obtenu

une protection presque nulle à la dose quotidienne de 400 mg d'antibiotique

une protection qui semble réelle aux doses quotidiennes de 200 et 100 mg

Cette protection est-elle ignominieuse? Il paraît difficile de l'admettre mais c'est devenu tout le problème que nous avons l'intention de fouiller.

1) nous pourrions utiliser un plus grand nombre d'animaux.

2) nous pourrions nous intéresser à la protection du comportement des cellules nerveuses à l'occasion avec ou sans protection.

3) nous pourrions nous intéresser à la base de biochimie cellulaire qui lui fait défaut.

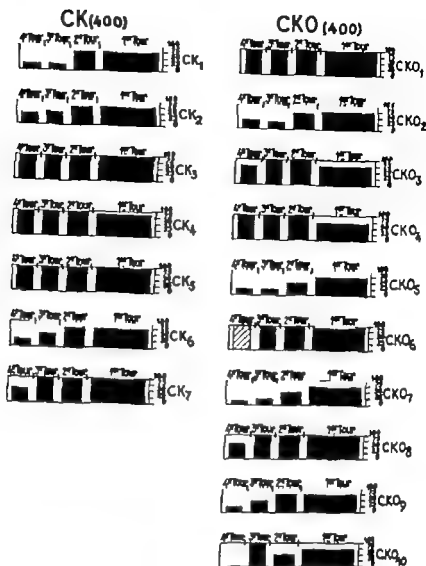


FIG 15 Tableau montrant le pourcentage d cellules détruites pour 7 animaux ayant reçu 400 mg de kanamycine par kg de poids (CK) pendant 14 jours et 10 animaux ayant reçu la même dose de kanamycine associée à un mélange de vitamines B et d'acides aminés (CKO). Ce schéma montre qu'il n'y a pas de protection réelle à comparer avec nos premières expériences, voir figures 1 et 2.

Y a-t-il un rapport entre cette modification de structure nerveuse et cette sensibilité variable vis-à-vis du toxique, ou s'agit-il de deux groupes de faits qui varient parallèlement selon le niveau, le long du colimaçon mais n'ayant aucune relation de cause à effet entre eux? Question pour le moment sans réponse, mais probablement riche de développements futurs.

M. Darrouzet : pouvez-vous continuer votre exposé après cette digression?

M. Darrou et (suite)

— Dans le Groupe KO 200 absence totale de lésions, sauf pour 1 un des animaux dont nous n'avons pas tenu compte parce qu'il avait une otite suppurée et une destruction totale des cellules sensorielles (fig 12 et 10)

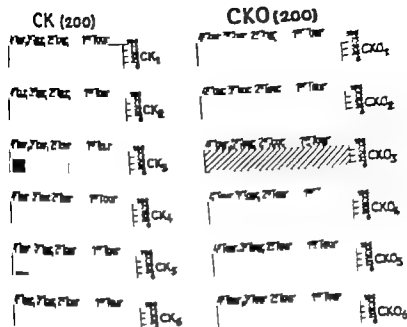


Fig. 11. Tables montrant le pourcentage de cell. détruites pour 6 animaux y 1 mg 200 mg de Kanamycine par kg de poids CK poids 116 jours et 6 animaux traités par la même dose de Kanamycine associée au méla. ps de vitamines B 1 (CKO)

— Dans le Groupe h 100 lésion encore plus minimales que dans le Groupe h 200 et pr. dominant sur les tours supérieures.

— Dans le Groupe hO 100 absence de lésion dégénératives (fig. 13, 14 17).

En résumé dans les deux groupes traités respectivement à 200 et 100 mg par kg de poids, soit à des doses respectivement 10 fois et 3 fois supérieures à la dose thérapeutique l'pr. lésion par le soluté vitaminique B — acides aminés, et rée intégrale — mais les différences avec la fraction non protéique sont une tranche plus dans notre expérimentation de 1962.

En résumé nous n'obtenons

1) lésion pr. vague nulle à la dose qu'idienne de 400 mg d'antibiotique

Une protection qui semble réelle aux doses qu'idennes de 200 et 100 mg

Cette protection si elle est significative il paraît difficile de l'admettre mais c'est là un problème que nous avons l'intention d'explorer

1) en pratiquant sur un plus grand nombre d'animaux.

2) en utilisant un microscope électronique le comportement des cellules animales à l'ion. ce ou sans protection.

3) en donnant nos travaux à la base de biochimie cellulaire qui lui fait défaut.

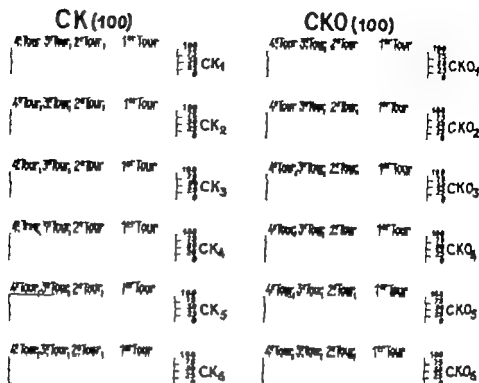


FIG. 17 Tableau montrant le pourcentage de cellules détruites pour 6 niveaux y a) reçu 100 mg de Kanamycine (CK) par kg de poids pendant 14 jours et 6 animaux, b) a) reçu la même dose de Kanamycine associée à un mélange de vitamines B et d'acides aminés (CKO)

Nous croyons en effet que le problème qui nous occupe est d'ordre biochimique et que la conjonction de nos efforts avec ceux des biochimistes nous permettra de trouver la solution de cet irritant problème.

Afin de vérifier par contrôle électro-physiologique, la protection que pourrait apporter l'Otoneurine nous avons demandé à Mr Aran d'expérimenter deux groupes de six cobayes.

Mr Aran

— l'un le groupe K. recevait 10×400 mg/kg,

— l'autre le groupe KO recevait 10×400 mg/kg et 10×0.5 cc d'Otoneurine.

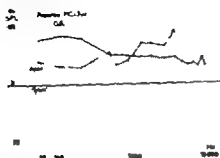
Ces cobayes, non équipés d'une électrode sur la fenêtre ronde, ont été testés de 4 à 6 semaines après la fin du traitement par la technique précédemment décrite électrodes intra-cochléaires au 1^{er} tour et à l'apex.

Les expériences précédentes ayant montré que, lors d'atteintes par les antibiotiques, les deux cochlées présentaient les mêmes déficits, on a mesuré tous les potentiels dans les deux cochlées, uniquement lorsque ceux qui étaient mesurés dans la première étaient très faibles sinon la deuxième cochlée était testée seulement à la micro-électrode.

COBAYE K32

TRAITEMENT 10 JOURS kanamycine 400mg/kg/jour

TESTE 27 jours après la fin du traitement



O.D. potentiel endolympmatique

T2 80 ms

T3 70 ms

PE Réponse au son bref 200 ms

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

Fig. 1

Ici, un cobaye du groupe h (fig. 1) perd de 30 à 60 db au 1^{er} tour et à l'oreille pour le microphonique.

La réponse au son bref est elle-même atténuée et le microphonique cochléaire plus faible que le potentiel d'action.

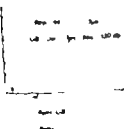
Pour ce cobaye (fig. 2) aussi du groupe h, aucune réponse microphonique d'amplitude 3 μ V n'a pu être enregistrée au 1^{er} tour que ce soit dans la cochlée droite ou gauche tandis que les deux apex répondent presque normalement aux basses fréquences. Une trace de potentiel d'action pouvait être obtenue à la stimulation par un son bref au maximum.

Ce cobaye (fig. 3) du groupe hO présente moins de déficit (30 db au 1^{er} tour) et une réponse au son bref qui, bien qu'atténuée est encore im-

COBAYE K27

TRAITEMENT 10 JOURS kanamycine 400mg/kg/jour

TESTE 27 jours après la fin du traitement



POTENTIEL ENDOLYMPHATIQUE

O.D.

80 ms

O.G.

80 ms

PE

Réponse au son bref 200 ms

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

800

Fig. 2.

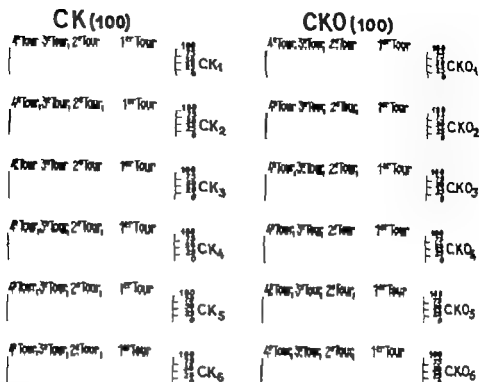


FIG 17 Tableau montrant le pourcentage de cellules détruites pour 6 animaux ayant reçu 100 mg de Kanamycine (CK) par kg de poids pendant 14 jours et 6 animaux ayant reçu la même dose de Kanamycine associée à un mélange de vitamines B et d'acides aminés (CKO)

Nous croyons en effet que le problème qui nous occupe est d'ordre biochimique et que la conjonction de nos efforts avec ceux des biochimistes nous permettra de trouver la solution de cet irritant problème.

Afin de vérifier par contrôle électro-physiologique, la protection que pourrait apporter l'Otoneurine nous avons demandé à Mr Aran d'expérimenter deux groupes de six cobayes.

Mr Aran

- l'un, le groupe K recevait 10×400 mg/kg.
- l'autre le groupe KO recevait 10×400 mg/kg et 10×0.5 cc d'Otoneurine.

Ces cobayes, non équipés d'une électrode sur la fenêtre ronde ont été testés de 4 à 8 semaines après la fin du traitement par la technique précédemment décrite, électrodes intra-cochléaires au 1^{er} tour et à l'apex.

Les expériences précédentes ayant montré que, lors d'atteintes par les antibiotiques, les deux cochlées présentaient les mêmes déficits, on a mesuré tous les potentiels dans les deux cochlées, uniquement lorsque ceux qui étaient mesurés dans la première étaient très faibles sinon, la deuxième cochlée était testée seulement à la micro-électrode.

cellule elle-même, ou dans le mécanisme des synapses afférentes et efférentes. Engström a montré tout à l'heure qu'il existait des synapses directes entre les fibres nerveuses elles-mêmes dont la signification physiologique et physio-pathologique est encore mal connue. Enfin, il faut citer l'importance des liquides labyrinthiques. Il faut non seulement une différence de potentiel entre l'endolymphe positive et les autres liquides mais il faut également une différence de teneur en électrolytes, on sait que l'endolymphe est riche en potassium alors que la périlymphe et la cortilymphe sont riches en sodium. Dernièrement, certains auteurs (Rüedi et Spennlin) ont insisté sur la possibilité de surdité de réception dans certains cas pathologiques, résultant de la paralysie des fibres nerveuses afférentes du fait de l'augmentation du potassium et des protéines au niveau de la cortilymphe. On sait en effet qu'une fibre nerveuse ne peut fonctionner normalement si elle baigne dans un liquide interstitiel trop riche en potassium.

Ces quelques exemples montrent combien les mécanismes physiologiques et, de ce fait, physio-pathologiques sont maintenant connus de mieux en mieux. En ce qui concerne les ototoxiques, les recherches faites par Spennlin permettent de comprendre pourquoi la cellule sensorielle ne peut plus respirer normalement, ce schéma chimique sera peut-être la base de la découverte des antidotes nécessaires à la neutralisation des toxiques.

Il me reste maintenant à remercier les différents Membres de ce panel qui ont su le rendre spécialement intéressant.

DISCUSSION

D. Iul. (Hamburg) Ich habe 3 Fragen an die Vortragenden: a) Bestehen in Beziehungen zwischen Streptomycin Konzentration in Endo- und Perilymphe und dem Ausmaß der Schäden im Corti-Organ? b) Welche Veränderungen haben Sie an der Stria vascularis und der Heister Membran beobachtet? c) Wie ist der zeitliche Ablauf der in einem Schaden in der Sinneszelle?

Dr. Rüedi (Turin) Le problème de l'ototoxicité de l'antibiotique garde encore un intérêt pour l'otologie tout son intérêt. En effet, près d'un siècle d'efforts n'a permis que beaucoup de problèmes n'ont pu encore être résolus, bien que les nouvelles techniques d'examen de l'organe de Corti nous aient donné plusieurs nouvelles indications.

Pour ce qui concerne le sujet de l'ototoxicité, je pense que les données que l'on obtient en employant les antibiotiques des doses qui sont 10, 20 fois et 10 fois plus grandes que les doses thérapeutiques, nous donnent des renseignements à propos de ce qu'il devient lorsque nous employons ces doses là. A la suite d'un long sérum d'expérience j'ai cru pouvoir affirmer que le degré des lésions est proportionnel à la dose et à la durée d'antibiotique et le temps pendant lequel il est donné.

Voilà le résumé des renseignements que j'ai recueillis, entre 1911 et 1937 sur des cas de surdité due au sulfate de streptomycine.

lule ciliée prise individuellement n est pas spécifique de l'audition Il s'agit en effet d'une cellule tactile, a spécifique, spécialement différenciée en ce qui concerne les cellules externes, et capable seulement de traduire en énergie électrique puis en énergie nerveuse, l'énergie mécanique qu'a provoqué une stimulation de ses cils En réalité ce qui est spécifique de l'audition n'est pas l'élément récepteur cellulaire isolé lui-même, mais l'organisation dans l'espace de l'ensemble de ses éléments le long du canal cochléaire. C'est la forme du labyrinthe qui est spécifique afin de ne permettre l'excitation des cils des cellules que dans certaines limites vibratoires, les vibrations acoustiques sonores qui dépendent de la forme et de l'hydrodynamique cochléaire Il en va naturellement de-même des influx nerveux parcourant chaque fibre nerveuse dont l'ensemble constitue le nerf cochléaire.

Ainsi donc, cette cellule ciliée ne peut être étudiée isolément, elle fait partie d'un tout. On peut résumer les phénomènes de la façon suivante Il existe entre l'endolymphe et la zone de la cortilymphe une différence de potentiel importante puisque l'endolymphe est le siège d'une tension continue positive d'environ 50 à 80 mV alors que la cortilymphe serait, pour certains auteurs, le siège d'une tension négative de l'ordre de 40 mV La positivité de l'endolymphe provient d'une source d'énergie comme l'avaient suggéré von Békésy puis Davis, située au niveau de la stria vascularis cette source d'énergie dépend de l'apport en oxygène que lui procure la vascularisation et des possibilités d'oxydation du système enzymatique intra-épithélial Une autre source d'énergie comme le montrent les travaux d'histochemie se situe au niveau du pôle inférieur de la cellule sensorielle et de la cellule elle-même. Là encore, c'est l'apport en oxygène de l'ensemble de ses structures, soit directement grâce à la tension de l'oxygène de l'ensemble de ces structures, soit par la vascularisation de l'organe de Corti lui-même qui est responsable de cette source d'énergie Quoi qu'il en soit, cette différence de potentiel créée entre l'espace situé au-dessus de la cuticule et l'espace situé dans la zone de l'organe de Corti lui-même peut être modulée lors de la stimulation mécanique des cils de la cellule, cette modulation pouvant grossièrement s'apparenter à un mécanisme piézoélectrique en réalité il s'agit certainement d'un phénomène plus complexe

Sur le plan physio-pathologique on commence à entrevoir la multiplicité des causes responsables d'une surdité de réception cochléaire Il peut en effet s'agir d'une perturbation de l'apport énergétique que constitue l'oxygène par l'intermédiaire de la vascularisation trouble des capillaires de la stria vascularis, perturbation du système enzymatique des cellules épithéliales à ce niveau, trouble de la circulation de retour c'est ainsi que Rüdel et Spoendlin ont constaté dernièrement dans leurs coupes histologiques, une augmentation considérable des vaisseaux de la circulation de retour de l'organe de Corti dans des rochers présentant des foyers otospongieux qui avaient provoqué des surdités de réception cette stase veineuse pouvait être l'origine d'une diminution de fonctionnement de l'organe de Corti en diminuant les sources d'énergie Les causes peuvent également se trouver dans la

certaine elle-même, ou dans le mécanisme des synapses afférentes et efférentes. Engström a montré tout à l'heure qu'il existait des synapses directes entre les fibres nerveuses elles-mêmes dont la signification physiologique et physio-pathologique est encore mal connue. Enfin, il faut citer l'importance des liquides labyrinthiques. Il faut non seulement une différence de potentiel entre l'endolymphe positive et les autres liquides mais il faut également une différence de teneur en électrolytes, on sait que l'endolymphe est riche en potassium alors que la périlymphe et la cortilymphe sont riches en sodium. Dernièrement, certains auteurs (Rüdi et Spoendlin) ont insisté sur la possibilité de surdité de réception dans certains cas pathologiques, résultant de la paralysie des fibres nerveuses afférentes du fait de l'augmentation du potassium et des protéines au niveau de la cortilymphe. On sait en effet qu'une fibre nerveuse ne peut fonctionner normalement si elle baigne dans un liquide interstitiel trop riche en potassium.

Ces quelques exemples montrent combien les mécanismes physiologiques et de ce fait, physio-pathologiques sont maintenant connus de mieux en mieux. En ce qui concerne les ototoxiques, les recherches faites par Spoendlin permettent de comprendre pourquoi la cellule sensorielle ne peut plus respirer normalement, ce schéma chimique sera peut être la base de la découverte des antidotes nécessaires à la neutralisation des toxiques.

Il me reste maintenant à remercier les différents Membres de ce panel qui ont su le rendre spécialement intéressant.

DISCUSSION

Dr Toulon (Hamburg) Ich habe 3 Fragen an die Vortragenden: a) Bestehen Beziehungen zwischen Streptomycin Konzentration in Endo- und Perilymphe und dem Ausmass der Schäden im Corti-Organ? b) Welche Veränderungen haben Sie an der Stria vascularis und der Reissner Membran beobachtet? c) Wie ist der zeitliche Ablauf der einzelnen Schäden in der Sinneszelle?

Dr Rossi (Turin) Le problème d'ototoxicité des antibiotiques garde encore, sans doute pour l'otologiste tout son intérêt. En effet, après l'exposé des rapporteurs, on aperçoit que beaucoup de problèmes n'ont pas encore été résolus, bien que les nouvelles techniques d'examen de l'organe de Corti nous aient donné plusieurs nouveaux enseignements.

Pour ce qui concerne le siège des lésions ototoxiques, je pense que les données que l'on obtient en employant les antibiotiques à des doses qui vont de 10 à 20 fois au-dessus des plus grandes que les doses thérapeutiques, nous donnent des renseignements actuellement à propos de ce qu'il devient lorsque nous employons des doses élevées à la suite d'une longue série d'expérimentations je crois pouvoir affirmer que le siège des lésions ototoxiques est en rapport avec la dose quotidienne d'antibiotique et le temps pendant lequel elle est donnée.

Voici le résumé des expérimentations que j'ai effectuées, entre 1954 et 1957 sur des cobayes avec le sulfate de streptomycine.

lule ciliée prise individuellement n'est pas spécifique de l'audition. Il s'agit en effet d'une cellule tactile, a spécifique, spécialement différenciée en ce qui concerne les cellules externes, et capable seulement de traduire en énergie électrique puis en énergie nerveuse, l'énergie mécanique qu'a provoqué une stimulation de ses cils. En réalité, ce qui est spécifique de l'audition n'est pas l'élément récepteur cellulaire isolé lui-même, mais l'organisation dans l'espace de l'ensemble de ses éléments le long du canal cochléaire. C'est la forme du labyrinthe qui est spécifique afin de ne permettre l'excitation des cils des cellules que dans certaines limites vibratoires, les vibrations acoustiques sonores qui dépendent de la forme et de l'hydrodynamique cochléaire. Il en va naturellement de même des influx nerveux parcourant chaque fibre nerveuse dont l'ensemble constitue le nerf cochléaire.

Ainsi donc, cette cellule ciliée ne peut être étudiée isolément elle fait partie d'un tout. On peut résumer les phénomènes de la façon suivante : il existe entre l'endolymphe et la zone de la cortilymphe, une différence de potentiel importante puisque l'endolymphe est le siège d'une tension continue positive d'environ 50 à 80 mV alors que la cortilymphe serait, pour certains auteurs, le siège d'une tension négative de l'ordre de 40 mV. La positivité de l'endolymphe provient d'une source d'énergie comme l'avaient suggéré von Békésy puis Davis, située au niveau de la stria vascularis : cette source d'énergie dépend de l'apport en oxygène que lui procure la vascularisation et des possibilités d'oxydation du système enzymatique intra-épithélial. Une autre source d'énergie comme le montrent les travaux d'histochimie, se situe au niveau du pôle inférieur de la cellule sensorielle et de la cellule elle-même. Là encore, c'est l'apport en oxygène de l'ensemble de ses structures, soit directement grâce à la tension de l'oxygène de l'ensemble de ces structures, soit par la vascularisation de l'organe de Corti lui-même qui est responsable de cette source d'énergie. Quel qu'il en soit cette différence de potentiel créée entre l'espace situé au dessus de la cuticule et l'espace situé dans la zone de l'organe de Corti lui-même peut être modulée lors de la stimulation mécanique des cils de la cellule : cette modulation pouvant grossièrement s'apparenter à un mécanisme piézoélectrique en réalité il s'agit certainement d'un phénomène plus complexe.

Sur le plan physio-pathologique on commence à entrevoir la multiplicité des causes responsables d'une surdité de réception cochléaire. Il peut en effet s'agir d'une perturbation de l'apport énergétique que constitue l'oxygène par l'intermédiaire de la vascularisation, trouble des capillaires de la stria vascularis, perturbation du système enzymatique des cellules épithéliales à ce niveau, trouble de la circulation de retour : c'est ainsi que Rüedi et Spoendlin ont constaté dernièrement dans leurs coupes histologiques, une augmentation considérable des vaisseaux de la circulation de retour de l'organe de Corti dans des rochers présentant des foyers otospongieux qui avaient provoqué des surdités de réception : cette stase veineuse pouvait être l'origine d'une diminution de fonctionnement de l'organe de Corti en diminuant les sources d'énergie. Les causes peuvent également se trouver dans la

mycine il n'y voit jamais de régénérescence des cellules du type II. Il faudrait attendre plus longtemps pour donner une réponse conclusive à votre question.

Le Modérateur Je remercie le Professeur ZÖLLNER et espère qu'il a vraiment trouvé la solution de l'antidote de l'ototoxicité, mais il n'est pas possible d'en discuter tant qu'il garde son secret!

M. DAMMERTZ à M. RÉMY. Il est exact que le niveau de pression sonore a été pris sur le haut-parleur et non pas au niveau du conduit auditif ce qui explique votre question, mais les animaux des différents lots ont toujours été traités de la même façon. Le haut-parleur était placé juste au-dessus d'une cage relativement petite et, comme l'audition durait trois heures, les mouvements que pouvaient faire les animaux à l'intérieur de la cage entraînaient statistiquement un bain identique pour tous les lots. Il ne s'agit donc pas d'un niveau d'audition que nous avons pris comme absolu mais simplement comme référence la comparaison des résultats restant de toutes façons valable. Par contre, lorsque nous les avons étudiés ultérieurement au point de vue électro-physiologique M. ARAX utilisait une sonde placée directement à l'intérieur du conduit auditif de l'animal pour recueillir la véritable pression sonore qui atteignait le tympan lui-même.

Le Modérateur Je remercie enfin M. LASKOWICZ d'avoir soulevé le problème de la pression des liquides labyrinthiques, également important, et d'avoir rappelé la pénétration d'ouverture du sac endolymphatique que Georges PORTMANN avait décrite il y a de nombreuses années.

flap upon the denudated endolymphatic sac in order to strengthen the resorptive activity of the saccular membrane. In 15 cases operated upon he obtained satisfactory results, but this method must be confirmed at first on a greater number of cases of Menière's test cases before that method can be used as a routine method for treatment of Menière's disease. And we celebrate today also the 40th anniversary of the first description of surgical treatment of Menière's disease which was done by Prof. G. Portmann: the incision of the denudated endolymphatic sac in order to form une cicatrice filtrante used to relax the endolymphatic hypertension defined also by G. Portmann 40 years ago as "glaucoma labyrinthi". This very original and important method had never lost its validity and belongs even today to the routine surgical methods of treatment of protracted forms of Menière's disease.

RÉPONSES

Le Modérateur : Je demanderai à MM. ENGSTRÖM et SPOENDLIN de répondre à M. VOSTEREN.

M. ENGSTRÖM à M. VOSTEREN : a) We have not studied the concentration in endo- and perilymph. It is, however, quite clear that increasing dosage gives increasing damage.

b) We have observed considerable damage to the stria in several cases, the whole material is, however, not studied from that point, but we have the material ready for further study.

c) We have found early damage to the nucleus and to mitochondria, rather early damage to sensory hairs. The degenerations in the nerve endings seem to start later than the sensory cell damage but the time factor is a very tricky problem as we do not know the earliest signs yet.

M. SPOENDLIN à M. VOSTEREN : La séquence des changements pathologiques après injection de streptomycine dans la bulle du chat est la suivante : Rarefaction des noyaux des cellules type I (après 20-30 heures) — Perte de ribosomes dans le cytoplasme des cellules type I (après 30-40 heures).

Dégénérescence des cellules type I par condensation de tout les éléments cellulaires. Les cellules du type II sont intactes mais les inclusions cristallines dans les lysosomes apicales sont nettement augmentées (après 1 semaine) — Disparition complète des cellules du type I laissant exclusivement des cellules du type II dans l'épithélium (après 1 mois). Les terminaisons et fibres nerveuses restent ainsi que les cellules de support.

Le Modérateur : MM. DARROUZET et ENGSTRÖM de répondre à M. Rossi.

M. DARROUZET : M. Rossi a raison d'insister sur le problème des doses. J'ai moi-même utilisé des doses différentes : 100, 200 et 400 mg/kg. Le seuil des troubles chez le cobaye semble bien se situer au-dessus de 200 mg/kg.

J'ajouterais que si nous utilisons en expérimentation des doses thérapeutiques humaines, il faudrait au moins un millier de cobayes traités pour obtenir un animal réellement affecté.

M. ENGSTRÖM à M. Rossi : I agree with professor Rossi that low doses should be studied also. In our cases we were mainly out to study the application of a new technique.

M. SPOENDLIN à GREYER : Jusqu'à un mois après une intoxication à la strepto-

incise il n'y avait jamais de régénérescence des cellules du type II. Il faudrait attendre plus longtemps pour donner une réponse conclusive à votre question.

Le Modérateur : Je remercie le Professeur ZOLLNER et espère qu'il a vraiment trouvé la solution de l'indole de l'ototoxicité mais il n'est pas possible d'en discuter tant qu'il garde son secret!

M. DAMBOUYE à M. RIZZI : Il est exact que le niveau de pression sonore a été pris sur le haut-parleur et non pas au niveau du conduit auditif ce qui explique votre question mais les animaux des différents lots ont toujours été traités de la même façon, le haut-parleur était placé juste au-dessus d'une cage relativement petite et, comme l'audition durant trois heures, les mouvements que pouvaient faire les animaux à l'intérieur de la cage entraînaient statistiquement un bain identique pour tous les lots. Il ne s'agit donc pas d'un niveau d'audition que nous avons pris comme absolu mais simplement comme référence la comparaison des résultats restant de toutes façons valable. Par contre lorsque nous les avons étudiés ultérieurement au point de vue électro-physiologique, M. ARAY utilisait une sonde placée directement à l'intérieur du conduit auditif de l'animal pour recueillir la véritable pression sonore qui atteignait le tympan lui-même.

Le Modérateur : Je remercie enfin M. LASKIEWICZ d'avoir soulevé le problème de la pression des liquides labyrinthiques, également important, et d'avoir rappelé l'opération d'ouverture du sac endolymphatique que Georges PORTMANX avait décrit. Il y a de nombreuses années.